

Генетическая коморбидность депрессии и соматических заболеваний: обоснование дизайна изучения популяционной когорты с использованием полигенных шкал риска

А.О. Кибитов^{1,2}, Г.Э. Мазо¹, Е.Д. Касьянов¹, А.П. Горбунова¹, Г.В. Рукавишников¹, Н.Г. Незнанов^{1,2}

¹ФГБУ «Национальный медицинский центр психиатрии и неврологии им. В.М. Бехтерева» МЗ РФ, Санкт-Петербург, Россия

²ФГБОУ ВО «Первый Санкт-Петербургский государственный медицинский университет им. акад. И.П. Павлова» МЗ РФ, Санкт-Петербург, Россия

Автор для корреспонденции: Александра Петровна Горбунова, gorbunovasashaa@gmail.com

Резюме

Обоснование: депрессия широко распространена в популяции и является одной из ведущих причин инвалидизации, снижения продолжительности жизни и смертности. В основе столь существенного влияния лежит высокая частота коморбидности депрессии с тяжелыми хроническими соматическими заболеваниями. Генетические исследования могут дать инструменты для выявления в популяции групп с высоким уровнем генетического риска коморбидности этих заболеваний для их ранней специфической профилактики. **Цель** обзорной статьи обосновать методологию и дизайн исследования, направленного на поиск общих генетических маркеров риска развития депрессии и хронических соматических заболеваний в виде полигенных шкал риска, ассоциированных с хроническими соматическими заболеваниями, имеющими высокий уровень генетической коморбидности с депрессией. **Публикации, пациенты и методы:** применение современных международных клинических и психометрических инструментов при обследовании популяционной выборки пациентов с депрессией. Проведение такого исследования позволяет: 1) оценить риск развития хронических соматических заболеваний у пациентов с депрессией; 2) определить предиктивную мощность полигенных шкал риска соматических заболеваний для симптомов депрессии и соматических заболеваний в популяционной выборке; 3) доказать валидность полигенных шкал риска генетической коморбидности депрессии и соматических заболеваний. **Заключение:** результаты исследования могут быть использованы для научно обоснованного превентивного подхода в области психического и соматического здоровья.

Ключевые слова: депрессия, соматические заболевания, генетика, полногеномные ассоциативные исследования, полигенные шкалы риска, профилактика

Финансирование: исследование выполнено при поддержке гранта РНФ № 20-15-00132-П.

Для цитирования: Кибитов А.О., Мазо Г.Э., Касьянов Е.Д., Горбунова А.П., Рукавишников Г.В., Незнанов Н.Г. Генетическая коморбидность депрессии и соматических заболеваний: обоснование дизайна изучения популяционной когорты с использованием полигенных шкал риска. *Психиатрия*. 2024;22(2):54–65. <https://doi.org/10.30629/2618-6667-2024-22-2-54-65>

REVIEW ARTICLE

UDC 616.89

<https://doi.org/10.30629/2618-6667-2024-22-2-54-65>

Genetic Comorbidity of Depression and Somatic Diseases: Rationale Study Design in a Population Cohort Using Polygenic Risk Scores

A.O. Kibitov^{1,2}, G.E. Mazo¹, E.D. Kasyanov¹, A.P. Gorbunova¹, G.V. Rukavishnikov¹, N.G. Neznanov^{1,2}

¹FSBI "Bekhterev National Medical Research Center for Psychiatry and Neurology" RF Ministry of Health, Saint Petersburg, Russia

²FSEI "Pavlov First State Medical University of St. Petersburg" RF of Health, Saint Petersburg, Russia

Corresponding author: Alexandra P. Gorbunova, gorbunovasashaa@gmail.com

Summary

Background: depression is widespread in the population, and one of the leading causes of disability, reduced life expectancy and mortality. Such a significant effect is based on the high frequency of comorbidity of depression with severe chronic somatic diseases. Genetic studies can provide tools to identify groups with a high level of genetic risk of comorbidity of these diseases in a population for their early specific prevention. **The aim** of review article was to justify the methodology and design of research directed for joint genetic risk markers for depression and chronic somatic diseases linked with each other in terms of genetic comorbidity. **Publication, patients and methods:** population cohort of depressive patients examined using international clinical and psychometric instruments. The study will allow: 1) to evaluate the risks of developing chronic somatic diseases in a population of patients with depression; 2) to assess the predictive power of polygenic risk scores of somatic diseases for symptoms of depression and somatic diseases in a population sample; 3) to validate polygenic risk scores for genetic comorbidity of depression and somatic diseases in a qualitatively described sample of patients using modern clinical and psychometric tools.

Conclusion: the methodology and results of the study can be used for an evidence-based preventive approach in the field of mental and physical health.

Keywords: depression, somatic diseases, genetics, genome-wide association studies, polygenic risk scores, prevention

Funding: The study was supported by RFBR grant No. 20-15-00132-П.

For citation: Kibitov A.O., Mazo G.E., Kasyanov E.D., Gorbunova A.P., Rukavishnikov G.V., Neznanov N.G. Genetic Comorbidity of Depression and Somatic Diseases: Rationale Study Design in a Population Cohort Using Polygenic Risk Scores. *Psychiatry (Moscow) (Psikhiatriya)*. 2024;22(2):54–65. (In Russ.). <https://doi.org/10.30629/2618-6667-2024-22-2-54-65>

ВВЕДЕНИЕ

Согласно современным эпидемиологическим данным, депрессия в течение жизни обнаруживается у 15–20% общей популяции и считается одной из ведущих причин инвалидизации и смертности, вносит значительный вклад в общую нагрузку на систему здравоохранения [1] и наносит существенный экономический ущерб разного уровня [2]. Средняя ожидаемая продолжительность жизни пациентов с депрессией снижена более чем на 10 лет в сравнении с общей популяцией [3]. Одной из основных причин столь существенного негативного влияния депрессии признается высокая частота ее коморбидности с тяжелыми хроническими соматическими заболеваниями [4–6].

По результатам современных проспективных исследований, депрессия не является независимым сопутствующим заболеванием или следствием существующей соматической патологии, но может выступать триггером и первичным провоцирующим фактором развития сердечно-сосудистых, метаболических, аутоиммунных и других видов хронических соматических заболеваний с существенным ухудшением клинического прогноза [7]. Изначальная гипотеза о простых причинно-следственных связях, согласно которой депрессивная симптоматика развивается как ответ на соматическое заболевание, не отражает всех аспектов проблемы [8]. По аналогии с этиопатогенезом собственно аффективных расстройств появляется все больше доказательств того, что коморбидность депрессии и соматических заболеваний также является мультифакториальным феноменом, возникающим в результате сложного взаимодействия и взаимовлияния биологических, в том числе генетических, механизмов и разнообразных внешних факторов [5, 6, 9].

Причины столь тесной связи депрессии и соматических заболеваний в настоящее время становятся объектом тщательного мультидисциплинарного изучения с целью поиска оптимальных инструментов для ранней профилактики, диагностики и терапии коморбидных состояний. Наиболее плодотворным подходом следует считать рассмотрение коморбидной психической и соматической патологии на основе возможных общих патогенетических механизмов и с учетом общих генетических факторов риска их развития [6].

Ранее нами была выдвинута гипотеза о феномене «генетической коморбидности» депрессии и хронических соматических мультифакториальных полигенных заболеваний [5, 6]. Базовое положение гипотезы предполагает принципиальное единство механизмов

формирования депрессии и соматических заболеваний в терминах генетического риска на уровне популяции.

Депрессия — хроническое рецидивирующее психическое заболевание мультифакториального характера, относящееся к обширному классу болезней наследственного предрасположения полигенной природы. Большинство соматических заболеваний, связанных с депрессией или коморбидных ей, относятся к этому же классу. Известна семейная отягощенность по этим заболеваниям как клиническое проявление наследственной предрасположенности. Они накапливаются в семьях и имеют достаточно высокие уровни наследуемости, вклад генетических факторов в этиологию и патогенез этих заболеваний достаточно высок. Все эти характеристики верны для большинства аутоиммунных заболеваний, сахарного диабета 1-го типа, остеопороза, в том числе у детей и подростков, нейрпатий, панкреатита, онкологических заболеваний, а также ожирения и функциональной диспепсии [6]. Генетический риск развития заболеваний этого класса, т.е. вероятность их развития, обусловленная только генетическими причинами, как считается, формируется за счет множества генетических вариантов (генетических полиморфизмов) значительного числа генов [10]. Ведется активный поиск генетических вариантов, связанных с повышением вероятности развития болезней предрасположения, и предполагается, что в случае выявления наиболее значимых генетических маркеров будет возможен прогноз риска их развития на основе генетического профилирования [10].

Показатели наследуемости депрессивного расстройства относительно невысоки (37–38%) [11], в отличие, например, от шизофрении (до 81%) [12]. Это может быть признаком условно «мягкого» генетического влияния в совокупности с более низкой обращаемостью и гиподиагностикой депрессий. В то же время популяционная частота депрессий (10–12%) на порядок превышает частоту шизофрении (1–1,5%) [11] и является максимальной для заболеваний психической сферы, за исключением аддикций. Можно предположить, что генетический риск депрессий имеет совершенно иное популяционное распределение, чем генетический риск шизофрении, при этом сходное или идентичное с распределением генетических рисков многих широко распространенных соматических заболеваний. Вероятно, имеет место сглаженная кривая, близкая к картине нормального статистического распределения в форме классического «колокола». Это предположение объясняет невысокий уровень наследуемости депрессий при ее высокой популяционной

частоте. Популяционная доля индивидуумов с высоким риском невелика, а остальные индивидуумы, будущие пациенты с депрессивным расстройством, должны подвергнуться существенному влиянию личностного и социального доменов как триггеров и модификаторов генетического риска в рамках биопсихосоциальной модели развития полигенных мультифакториальных заболеваний [13].

Если распределения риска близки, то высока вероятность того, что у многих индивидуумов имеется «пересечение» уровней риска двух и более заболеваний, одно из которых — депрессия. Это предположение дополняется известными фактами общих и взаимовлияющих патофизиологических механизмов депрессии и соматических заболеваний. К ним относятся важная роль дистресса, нарушения нейромедиаторных систем, обширные и разнообразные нейроэндокринные нарушения, дисбаланс и декомпенсация иммунных механизмов, метаболические нарушения на уровне периферических клеток и центральных систем регуляции, воспалительные процессы и др. [14]. С учетом этих представлений можно более уверенно предположить существование общих для депрессии и соматической патологии «кластеров» генетического риска — специфического для полигенных мультифакториальных заболеваний феномена, обеспечивающего объединение (кластеризацию) индивидуальных уровней генетического риска нескольких заболеваний.

В этом случае вклад личностного, а в особенности, социального домена этиопатогенеза приведет к реализации риска иного порядка — генетического риска формирования кластера заболеваний. Заболевания, генетические риски которых находятся в одном кластере и связаны общими звеньями этиологии и патогенеза, можно считать «генетически коморбидными», поскольку их одновременная или последовательная, но близкая по времени манифестация заложена генетически.

Изучение генетических механизмов формирования высокого риска коморбидности депрессии и хронических соматических заболеваний может способствовать поиску общих биологических механизмов этих заболеваний [15] с возможностью получения валидных генетических маркеров для успешной стратификации популяционных когорт в целях формирования групп высокого и ультравысокого риска развития генетически коморбидных заболеваний.

В последние годы в мире активно формируется новое направление «превентивной медицины» [16], функционал которого существенно выходит за рамки профилактики в традиционном смысле слова. В результате широкомасштабных биомедицинских исследований стали понятны реальные факторы риска (биологические, генетические, социальные) многих распространенных соматических заболеваний мультифакториальной природы [17]. Оценка вклада этих факторов в развитие таких форм патологии у конкретного индивидуума создает доказательную научную

базу для проведения профилактических мероприятий адресного характера — не для всех и сразу, а для лиц с высоким риском заболевания в критические моменты их жизни.

Общепринятым считается положение о том, что генетическое влияние и уровень генетического риска болезней наследственного предрасположения и депрессии, в частности, обусловлены совместным эффектом множества локусов с небольшим воздействием [11]. В последнее десятилетие проведено несколько полногеномных ассоциативных исследований (Genome-Wide Association Studies, GWAS) с невысоким уровнем воспроизводимости результатов [18, 19]. Считается, что проблема идентификации маркеров высокого генетического риска таких сложных заболеваний, как депрессия, может быть связана с размерами выборки и качеством фенотипирования [11, 20].

Для оценки уровня генетического риска полигенных заболеваний и стратификации популяционных когорт наиболее часто применяется построение шкал полигенного риска (polygenic risk scores, PRS) на основе данных GWAS [21]. Для ряда соматических заболеваний этот подход позволил выявить в популяции группы высокого риска, среди которых риск развития заболеваний в среднем в три раза выше, чем среднепопуляционный его показатель [22]. Считается, что этот подход может использоваться в рамках ранней профилактики, когда индивидуумы с высоким уровнем генетического риска могут быть идентифицированы с помощью PRS еще на доманифестном этапе заболевания в ходе скрининга популяционных групп, а качество PRS существенно зависит от метода фенотипирования. [21].

В последнее время получено большое количество данных о существовании значительного уровня генетического перекреста депрессии и различных хронических соматических заболеваний на основе GWAS и PRS, а также с применением метода менделевской рандомизации (Mendelian randomization). Среди таких заболеваний важно отметить ожирение [23, 24], в том числе детское ожирение [25]; аутоиммунные заболевания, в том числе ревматоидный артрит [26] и системную красную волчанку [27]; гипертензию [28] и сердечно-сосудистые заболевания [29], в частности инфаркт миокарда и ишемическую болезнь сердца [30]. Важное место отводится воспалению в целом [31]. Подчеркивается общность и взаимодействие генетических механизмов депрессии, воспалительных и сердечно-сосудистых заболеваний при формировании риска суицида и суицидального поведения [32]. Значительное количество интересных результатов получено для состояния микробиоты и воспалительных заболеваний кишечника [33–35], других заболеваний желудочно-кишечного тракта (ЖКТ), например гастроэзофагеального рефлюкса [36], имеются данные для эректильной дисфункции [37] и почечнокаменной болезни [38]. Важная роль принадлежит исследованиям различных вариантов болевого синдрома [39, 40],

в том числе хронической боли [41]. В целом, генетический риск депрессии связан с генетическими рисками значительного числа разнообразных хронических соматических заболеваний [42]. Однако практически не выполнено исследований, которые бы имели целью выявить реальные клинические признаки высокого генетического риска коморбидной депрессии и хронических соматических заболеваний.

В результате выполнения нашего исследования по изучению геномики депрессии в российской популяции была разработана генетическая тест-система на основе PRS для обнаружения в популяции групп высокого генетического риска развития депрессии [43]. Качество и эффективность тест-системы может быть повышена за счет получения и тестирования дополнительных PRS, связанных с соматическими заболеваниями, имеющими высокий уровень генетического перекреста с депрессией и ее отдельными симптомами. Важно, что в состав тест-системы уже входят PRS важных соматических симптомов депрессии, относящихся к классу атипичных: болезненного переживания (гиперфагии) и патологической склонности к избыточному сну (гиперсомнии). Показательно, что обнаруживаются специфические генетические паттерны для типичных нейровегетативных и меланхолических симптомов депрессивного расстройства [44]. При этом атипичные нейровегетативные симптомы депрессии имеют высокий уровень генетической общности с иммунометаболическими симптомами [45], что напрямую подтверждает наши первичные результаты и указывает на высокую актуальность проведения популяционного исследования.

В рамках выполнения исследования мы подтвердили связь симптомов депрессии и сердечно-сосудистых заболеваний [46]. Ряд результатов исследования показал общие генетические механизмы развития коморбидных депрессий и соматических расстройств. Так, в GWAS по количественному фенотипу депрессии на основе подшкалы депрессии HADS-D госпитальной шкалы депрессии и тревоги (HADS) мы выявили вариант rs521851 в гене MAGI-2, показавший полногеномный уровень значимости. Проведенный биоинформатический анализ показал, что экспрессия гена MAGI-2 наиболее высока в отдельных структурах мозга, а также в кишечнике. Менделевский рандомизационный анализ подтвердил причинно-следственные связи воспалительных заболеваний кишечника и количественного фенотипа депрессии на основе HADS-D [47].

Таким образом, поиск общих генетических маркеров риска развития депрессии и хронических соматических заболеваний в российской популяции остается актуальной проблемой с высоким уровнем новизны и практической важности с учетом высокой медико-социальной значимости депрессии. Выявление таких маркеров, например, в виде полигенных шкал риска, ассоциированных с хроническими соматическими заболеваниями, имеющими высокий уровень генетической

коморбидности с депрессией, становится важной научной задачей, имеет значимый приоритет для мировой науки и даст принципиально новые результаты для изучения генетических механизмов коморбидности депрессии и широкого круга соматических заболеваний. Полученные результаты могут быть использованы для обоснованной разработки профилактических программ. Очевидно, что существует необходимость проведения дополнительного этапа исследования для поиска общих генетических маркеров риска развития депрессии и хронических соматических заболеваний с использованием полигенных шкал риска в российской популяции с валидацией полученных маркеров на всесторонне клинически обследованной когорте пациентов и здоровых лиц. В настоящей статье приводится обоснование методологии и дизайна такого исследования.

ГИПОТЕЗА И ЦЕЛЬ ИССЛЕДОВАНИЯ

В качестве базовой гипотезы мы предположили, что в популяции имеются специфические системы генетических маркеров с высоким риском развития «генетически коморбидных» заболеваний: депрессии и ряда соматических заболеваний с высоким уровнем генетической общности с депрессией. Такие системы можно обнаружить и описать с использованием полигенных шкал риска (PRS).

Цель исследования состоит в поиске общих генетических маркеров риска развития депрессии и хронических соматических заболеваний с использованием полигенных шкал риска, ассоциированных с хроническими соматическими заболеваниями, имеющими высокий уровень генетической коморбидности с депрессией.

НЕОБХОДИМЫЕ ЭТАПЫ ВЫПОЛНЕНИЯ ИССЛЕДОВАНИЯ

Достижение цели исследования предполагает выполнение нескольких последовательных этапов.

1. Тестирование ассоциации PRS хронических соматических заболеваний на основе суммарных статистик крупнейших международных GWAS с онлайн-фенотипами депрессии в российской популяционной когорте. Участники этой когорты ранее прошли генотипирование с использованием ДНК-микрочипов высокой плотности Illumina и онлайн-фенотипирование [43].

2. Формирование в российской популяционной когорте фенотипов соматических заболеваний на основе анализа дополнительных данных онлайн-опроса участников популяционной выборки о наличии у них жалоб, симптомов, диагнозов хронических соматических заболеваний разных классов, а также данных о наличии избыточного веса. Затем следует проведение анализа генетических корреляций соматических онлайн-фенотипов с онлайн-фенотипами депрессии в популяционной когорте.

3. На следующем этапе предполагается формирование онлайн-фенотипов коморбидности как комбинации фенотипов депрессии и соматических фенотипов и проведение GWAS для таких фенотипов, оценить их SNP-наследуемость и протестировать ассоциации PRS хронических соматических заболеваний на основе крупнейших GWAS с фенотипами коморбидности.

4. Следующий этап предусматривает проведение генотипирования дополнительной выборки пациентов и здорового контроля с использованием ДНК-микрочипов высокой плотности Illumina для увеличения мощности анализа в клинической выборке пациентов с клиническим диагнозом депрессии и здорового контроля.

5. На основе сводной статистики GWAS количественного фенотипа депрессии по HADS-D, в котором был выявлен полиморфизм гена MAGI-2, связанный с риском депрессии и заболеваний ЖКТ, предполагается проведение скоринга полигенных рисков депрессии в клинической выборке, определение коэффициентов эффективности и сравнение их с результатами выполненного ранее полигенного скоринга психических расстройств и соматических заболеваний.

6. Заключительным этапом станет проведение тестирования наиболее показательных PRS хронических соматических заболеваний, в наибольшей степени ассоциированных с онлайн-фенотипами депрессии и фенотипами «коморбидности» на объединенной выборке пациентов и здорового контроля (ожидаемый объем не менее $n = 1050$) на их способность прогнозировать статус участника (пациент или здоровый) с учетом пола, возраста и соматических заболеваний, а также семейной отягощенности по аффективным расстройствам и по соматическим заболеваниям.

ДИЗАЙН ИССЛЕДОВАНИЯ

Планируемое исследование является продолжением завершеного исследования, направленного на разработку генетической тест-системы на основе PRS развития депрессии с учетом полиэтничности и мультикультурального характера российской популяции [43]. Исследование проводится в рамках Российского национального консорциума по психиатрической генетике (РНКПГ), веб-сайт — <http://rncprg.org>. Консорциум обеспечивает выполнение единого протокола мультицентрового исследования, координацию, контроль и администрирование набора участников, выступает как методический и аналитический центр исследования [48].

Задачи предлагаемого проекта масштабны — предполагается изучение более 6000 участников из разных регионов России. Исследование планируется как комплексное, будут использоваться методы и методологии нескольких научных дисциплин — психиатрии, психологии, генетики и биоинформатики. Статистический и биоинформатический анализ будет проведен с применением современных инструментов и подходов.

Дизайн исследования построен на принципах доказательной медицины. Исследование является приоритетным по совокупности цели, задач, дизайна, методических и научных подходов, используемого исследовательского инструментария и объема выборок.

УЧАСТНИКИ ИССЛЕДОВАНИЯ И МЕТОДЫ

Популяционная когорта. Для анализа будет использована российская популяционная когорта ($n = 5116$), полученная в результате реализации предыдущих этапов исследования «Полигенные шкалы риска развития депрессии на основе GWAS с клинической валидацией» [43].

В формировании популяционной когорты приняли участие клиенты компании Генотек, осуществляющей услуги генетического тестирования. Фенотипирование проводилось в течение 2019–2020 гг. посредством онлайн-анкетирования на интернет-портале Генотек. В исследование были включены лица старше 18 лет, давшие добровольное информированное согласие на прохождение анкетирования и обработку персональных данных. Исследование одобрено этическим комитетом компании Генотек. Персональные данные участников были полностью скрыты в процессе исследования. Детальная процедура набора участников и онлайн-фенотипирования депрессии была подробно описана ранее [43].

В процессе выполнения исследования дополнительно будет проведен анализ результатов ответов участников на вопросы о наличии у них жалоб, симптомов, диагнозов хронических соматических заболеваний разных классов. На основе этого анализа предполагается проведение дополнительного фенотипирования по возможным проявлениям соматических заболеваний. Подлежат рассмотрению следующие варианты фенотипов: 1) наличие любых хронических соматических заболеваний; 2) наличие острых нарушений мозгового кровообращения; 3) наличие сердечно-сосудистых заболеваний (инфаркт); 4) наличие сахарного диабета 1-го типа; 5) наличие сахарного диабета 2-го типа; 6) наличие заболеваний опорно-двигательного аппарата и аутоиммунных заболеваний; 7) наличие заболеваний щитовидной железы; 8) наличие заболеваний желудочно-кишечного тракта; 9) наличие ожирения.

Дополнительно будет рассчитан индекс массы тела (ИМТ) для каждого участника исследования на основе данных о росте и весе и сформированы два фенотипа: количественный фенотип балла ИМТ и категориальный фенотип стадий ожирения, согласно классификации ВОЗ.

Клиническая когорта. В исследование войдет российская выборка пациентов с клиническим диагнозом депрессии, полученная в результате исследования «Полигенные шкалы риска развития депрессии на основе GWAS с клинической валидацией» [43].

Процедура набора участников и фенотипирования была подробно описана [43]. В исследование входят участники в возрасте от 18 до 65 лет. Со всеми участниками исследования проведено полуструктурированное диагностическое интервью для верификации клинического диагноза или его отсутствия. В исследование включаются амбулаторные и стационарные пациенты с диагнозами по МКБ-10 Депрессивный эпизод и Рекуррентное депрессивное расстройство вне зависимости от стадии расстройства (обострения или ремиссии). Допускается наличие дополнительных психиатрических диагнозов: расстройства тревожного спектра (генерализованное тревожное расстройство (ГТР), обсессивно-компульсивное расстройство (ОКР), паническое расстройство (ПР), социальные фобии и др.) и нарушения пищевого поведения. В состав контрольной группы психически здоровых участников ($n = 860$) входят лица без каких-либо психических нарушений по результатам диагностического интервью.

Критерии включения в исследование

1. Пациенты, согласные на проведение исследования и подписавшие информированное согласие.
2. Пациенты мужского и женского пола в возрасте от 18 лет на момент вхождения в исследование. Пациенты в соответствии с диагностическими критериями МКБ-10: Депрессивный эпизод (F32), Рекуррентное депрессивное расстройство (F33) вне зависимости от стадии расстройства (обострения или ремиссии). Контрольная группа — отсутствие психиатрического диагноза.

3. В исследование могут быть включены пациенты с коморбидными заболеваниями тревожного спектра (ГТР, ОКР, ПР, социальные фобии и др.) и нарушениями пищевого поведения.

4. Женщины детородного возраста должны иметь отрицательный результат теста на беременность.

5. При наличии заболеваний щитовидной железы состояние должно быть эутиреоидным.

Критерии не включения в исследование

1. Сопутствующий психический диагноз, соответствующий критериям МКБ-10 в рубриках F00–09 и F20–29.

2. Беременность пациентки, кормление грудью.

3. Эпизоды судорог в анамнезе, за исключением случаев единичных простых фебрильных судорог в возрасте от 6 мес. до 5 лет (единичные простые фебрильные судороги — судороги без признаков фокальности продолжительностью не более 15 мин, не связанные с инфекционным заболеванием ЦНС или тяжелым метаболическим нарушением).

4. Анамнез пациента содержит информацию об инфекционных заболеваниях ЦНС, неконтролируемой мигрени, преходящем ишемическом нарушении мозгового кровообращения или травме головы, сопровождающейся потерей сознания или сотрясением головного мозга в течение последнего года.

5. Анамнез пациента содержит информацию о травме головы, ударе или инфекционном заболевании

ЦНС с устойчивым неврологическим расстройством (фокальным или диффузным), хирургии головного мозга, ЭЭГ с наличием судорожной активности, структурном повреждении головного мозга (включая патологии развития).

6. Пациент с положительным установленным ВИЧ-статусом.

7. Пациенты с обострениями, тяжелыми или нестабильными заболеваниями, включая сердечно-сосудистые, неврологические, эндокринные, гематологические заболевания, заболевания печени, почек, желудочно-кишечного тракта, дыхательной системы. Также пациенты с клинически значимыми отклонениями лабораторных показателей, ЭКГ, которые, по мнению исследователей, могут указывать на серьезную соматическую патологию.

8. Пациенты с некомпенсированными показателями сахара в крови, с некомпенсированными заболеваниями щитовидной железы.

Критерии исключения из исследования

1. Участник исследования делает запрос об исключении из исследования.

2. Участники исследования, которые в любой момент исследования продемонстрировали, что они не способны принимать участие в исследовании или не нацелены на конструктивное участие.

3. Пациенты, которые, по мнению исследователя, открыто проявляют агрессивное поведение или представляют угрозу жизни себе и окружающим. Каждый случай выбывания будет фиксироваться. После завершения набора пациентов будет произведен анализ выбывания с оценкой возможных причин.

Исследование является мультицентровым: набор пациентов и здорового контроля проводится в пяти центрах исследования (Москва, Санкт-Петербург, Уфа, Липецк, Ростов-на-Дону) [43]. Широкая география набора участников клинической выборки позволяет нивелировать возможные этнические межрегиональные различия и сделать выборку сравнимой с популяционной выборкой. В планируемом исследовании будет проведено расширение выборки за счет имеющихся биологических образцов и описанных фенотипов, сопоставимых с набранными в период реализации проекта (не менее 200 человек). Для анализа будут использованы дополнительные данные о наличии соматической патологии как у пациентов, так и у их кровных родственников.

ФЕНОТИПИРОВАНИЕ ПОПУЛЯЦИОННОЙ КОГОРТЫ

Электронная анкета состоит из трех блоков: 1) пол и возраст; 2) электронный вариант HADS [49] с использованием русскоязычной адаптации шкалы [50]; 3) электронный вариант оригинального самоопросника на основе диагностического психиатрического интервью DSM-5 [51]. После обработки и анализа первичных данных онлайн-самоопросников для проведения GWAS

сформированы семь исследовательских фенотипов депрессии, а также тревоги в силу глубокой клинической и биологической связи этих двух типов аффективных расстройств: пять категориальных и два количественных фенотипа.

Фенотипы HADS

По каждой подшкале для оценки депрессии (HADS-D) и тревоги (HADS-A) предлагается семь вопросов, на каждый из которых могут быть четыре варианта ответа, оцениваемых, в зависимости от выраженности симптома, от 0 до 3 баллов. Категориальные бинарные фенотипы по типу есть/нет формируются на основе суммарного балла участника: 8 и более баллов (фенотипы «HADS-D депрессия (категориальный)» и «HADS-A тревога (категориальный)») и менее 8 баллов (КОНТРОЛЬ, здоровые участники), независимо по каждой из подшкал HADS. Количественные фенотипы группируются на основе суммы полученных участником баллов по подшкалам: «Суммарный балл HADS-A (тревога)» и «Суммарный балл HADS-D (депрессия)».

Фенотипы DSM

С использованием диагностических критериев DSM-5 по результатам заполнения оригинального электронного опросника [51] выделены три категориальных фенотипа: 1) депрессия в течение жизни и в текущий момент (фенотип «Самоотчет по депрессии»); 2) биполярное аффективное расстройство (БАР) (фенотип «Самоотчет по БАР») в течение жизни и в текущий момент); 3) генерализованное тревожное расстройство (ГТР) в текущий момент времени (фенотип «Самоотчет по ГТР»).

Все контрольные группы для проведения GWAS формировали независимо как «отсутствие фенотипа» в рамках бинарного варианта построения фенотипа. Полногеномное генотипирование, проведение GWAS по всем исследовательским фенотипам, построение PRS, биоинформатический анализ и статистическая обработка проводится по стандартным протоколам с использованием современных инструментов, как описано ранее [43].

ОЖИДАЕМЫЕ РЕЗУЛЬТАТЫ ПРОЕКТИРУЕМОГО ИССЛЕДОВАНИЯ

В результате выполнения исследования будут получены предварительные варианты тест-системы на основе полигенных шкал риска развития коморбидных депрессий и хронических соматических заболеваний. Планируемое исследование обладает высоким уровнем научной новизны и научного приоритета. Все результаты будут новыми для российской популяции. Важным аспектом с высокой новизной является параллельное использование двух выборок — популяционной и клинической. В результате планируемого исследования будет проведена процедура оценки рисков развития хронических соматических заболеваний в популяции пациентов с депрессией, оценка предиктивной мощности полигенных шкал риска соматических заболеваний

для симптомов депрессии и соматических заболеваний в популяционной выборке, а также валидация полигенных шкал риска генетической коморбидности депрессии и соматических заболеваний на качественно описанной выборке пациентов с применением современных международных клинических и психометрических инструментов.

Результаты исследования могут быть использованы для научно обоснованного превентивного подхода в области психического и соматического здоровья. Выделение единых молекулярных механизмов формирования риска развития данных расстройств может способствовать ранней диагностике и оптимизации терапии, позволяя прицельно воздействовать на единые элементы патогенеза.

Оценка роли генетических маркеров в виде полигенных шкал риска в формировании итогового мультифакториального риска развития коморбидных депрессии и хронических соматических заболеваний у конкретного индивидуума создает доказательную научную базу для проведения профилактических мероприятий адресного характера. Генетические исследования коморбидности депрессии и хронических соматических заболеваний могут дать инструменты для выявления в популяции групп с высоким уровнем генетического риска коморбидности этих заболеваний для их ранней специфической профилактики.

СПИСОК ИСТОЧНИКОВ/REFERENCES

1. World Health Organization. The Global Burden of Disease. 2008. Доступ от сентября, 2022. https://www.who.int/healthinfo/global_burden_disease/estimates/en/index1.html
2. König H, König HH, Konnopka A. The excess costs of depression: a systematic review and meta-analysis. *Epidemiol Psychiatr Sci*. 2019;29:e30. doi: [10.1017/S2045796019000180](https://doi.org/10.1017/S2045796019000180) PMID: 30947759; PMCID: PMC8061284.
3. Chang CK, Hayes RD, Perera G, Broadbent MT, Fernandes AC, Lee WE, Hotopf M, Stewart R. Life expectancy at birth for people with serious mental illness and other major disorders from a secondary mental health care case register in London. *PLoS One*. 2011;6(5):e19590. doi: [10.1371/journal.pone.0019590](https://doi.org/10.1371/journal.pone.0019590) Epub 2011 May 18. PMID: 21611123; PMCID: PMC3097201.
4. Šprah L, Dernovšek MZ, Wahlbeck K, Haaramo P. Psychiatric readmissions and their association with physical comorbidity: a systematic literature review. *BMC Psychiatry*. 2017;17(1):2. doi: [10.1186/s12888-016-1172-3](https://doi.org/10.1186/s12888-016-1172-3) PMID: 28049441; PMCID: PMC5210297.
5. Депрессия и риск развития соматических заболеваний. Под ред. НГ Незнанова, АО Кибитова, ГЭ Мазо. М.: Специальное издательство медицинских книг; 2018. ISBN: 978-5-91894-067-9
Depressija i risk razvitija somatičkih zabolevanij. Neznanov NG, Kibitov AO, Mazo GE, eds. Moscow:

- Special'noe izdatel'stvo medicinskih knig; 2018. (In Russ.). ISBN: 978-5-91894-067-9
6. Рукавишников ГВ, Кибитов АО, Мазо ГЭ, Незнанов НГ. Генетическая детерминированность коморбидности депрессии и соматических заболеваний. *Журнал неврологии и психиатрии имени С.С. Корсакова*. 2019;119(1):89–96. doi: [10.17116/jnevro201911901189](https://doi.org/10.17116/jnevro201911901189)
Rukavishnikov GV, Kibitov AO, Mazo G, Neznanov NG. Genetic comorbidity of depression and somatic disorders. *S.S. Korsakov Journal of Neurology and Psychiatry*. 2019;119(1):89–96. (In Russ.). doi: [10.17116/jnevro201911901189](https://doi.org/10.17116/jnevro201911901189)
 7. Незнанов НГ, Кибитов АО, Рукавишников ГВ, Мазо ГЭ. Прогностическая роль депрессии в качестве предиктора манифестации хронических соматических заболеваний. *Терапевтический архив*. 2018;90(12):122–132. doi: [10.26442/00403660.2018.12.000019](https://doi.org/10.26442/00403660.2018.12.000019)
Neznanov NG, Kibitov AO, Rukavishnikov GV, Mazo GE. The prognostic role of depression as a predictor of chronic somatic diseases manifestation. *Terapevticheskii arkhiv*. 2018;90(12):122–132. (In Russ.). doi: [10.26442/00403660.2018.12.000019](https://doi.org/10.26442/00403660.2018.12.000019)
 8. Tschorn M, Kuhlmann SL, Rieckmann N, Beer K, Grosse L, Arolt V, Waltenberger J, Haverkamp W, Müller-Nordhorn J, Hellweg R, Ströhle A. Brain-derived neurotrophic factor, depressive symptoms and somatic comorbidity in patients with coronary heart disease. *Acta Neuropsychiatr*. 2020;33(1):22–30. doi: [10.1017/neu.2020.31](https://doi.org/10.1017/neu.2020.31)
 9. Lopresti AL, Hood SD, Drummond PD. A review of lifestyle factors that contribute to important pathways associated with major depression: diet, sleep and exercise. *J Affect Disord*. 2013;148(1):12–27. doi: [10.1016/j.jad.2013.01.014](https://doi.org/10.1016/j.jad.2013.01.014) Epub 2013 Feb 14. PMID: 23415826.
 10. Müller B, Wilcke A, Boulesteix AL, Brauer J, Pasarge E, Boltze J, Kirsten H. Improved prediction of complex diseases by common genetic markers: state of the art and further perspectives. *Hum Genet*. 2016;135(3):259–272. doi: [10.1007/s00439-016-1636-z](https://doi.org/10.1007/s00439-016-1636-z) Epub 2016 Feb 2. PMID: 26839113; PMCID: PMC4759222.
 11. Flint J, Kendler KS. The genetics of major depression. *Neuron*. 2014;81(3):484–503. doi: [10.1016/j.neuron.2014.01.027](https://doi.org/10.1016/j.neuron.2014.01.027) Erratum in: *Neuron*. 2014 Mar 5;81(5):1214. PMID: 24507187; PMCID: PMC3919201.
 12. Bienvenu OJ, Davydow DS, Kendler KS. Psychiatric 'diseases' versus behavioral disorders and degree of genetic influence. *Psychol Med*. 2011;41(1):33–40. doi: [10.1017/S003329171000084X](https://doi.org/10.1017/S003329171000084X) Epub 2010 May 12. PMID: 20459884; PMCID: PMC10885735.
 13. Незнанов НГ, Рукавишников ГВ, Касьянов ЕД, Филиппов ДС, Кибитов АО, Мазо ГЭ. Биопсихосоциальная модель в психиатрии как оптимальная парадигма для современных биомедицинских исследований. *Обзор психиатрии и медицинской психологии имени В.М. Бехтерева*. 2020;2:3–15. doi: [10.31363/2313-7053-2020-2-3-15](https://doi.org/10.31363/2313-7053-2020-2-3-15)
Neznanov NG, Rukavishnikov GV, Kas'yanov ED, Filipov DS, Kibitov AO, Mazo GE. Biopsychosocial model in psychiatry as an optimal paradigm for relevant biomedical research. *Obzrenie psihiatrii i medicinskoj psihologii imeni V.M. Bekhtereva*. 2020;2:3–15. (In Russ.). doi: [10.31363/2313-7053-2020-2-3-15](https://doi.org/10.31363/2313-7053-2020-2-3-15)
 14. Pasquini M, Berardelli I, Biondi M. Ethioopathogenesis of depressive disorders. *Clin Pract Epidemiol Ment Health*. 2014;10:166–171. doi: [10.2174/1745017901410010166](https://doi.org/10.2174/1745017901410010166) PMID: 25614753; PMCID: PMC4296471.
 15. Smoller JW, Andreassen OA, Edenberg HJ, Faraone SV, Glatt SJ, Kendler KS. Psychiatric genetics and the structure of psychopathology. *Mol Psychiatry*. 2019;24(3):409–420. doi: [10.1038/s41380-017-0010-4](https://doi.org/10.1038/s41380-017-0010-4) Epub 2018 Jan 9. Erratum in: *Mol Psychiatry*. 2018 Mar 14;: PMID: 29317742; PMCID: PMC6684352.
 16. Psaty BM, Dekkers OM, Cooper RS. Comparison of 2 Treatment Models: Precision Medicine and Preventive Medicine. *JAMA*. 2018;320(8):751–752. doi: [10.1001/jama.2018.8377](https://doi.org/10.1001/jama.2018.8377) PMID: 30054607.
 17. US Preventive Services Task Force; Curry SJ, Krist AH, Owens DK, Barry MJ, Caughey AB, Davidson KW, Doubeni CA, Epling JW Jr, Kemper AR, Kubik M, Landefeld CS, Mangione CM, Silverstein M, Simon MA, Tseng CW, Wong JB. Risk Assessment for Cardiovascular Disease With Nontraditional Risk Factors: US Preventive Services Task Force Recommendation Statement. *JAMA*. 2018;320(3):272–280. doi: [10.1001/jama.2018.8359](https://doi.org/10.1001/jama.2018.8359) PMID: 29998297.
 18. Major Depressive Disorder Working Group of the Psychiatric GWAS Consortium; Ripke S, Wray NR, Lewis CM, Hamilton SP, Weissman MM, Breen G, Byrne EM, Blackwood DH, Boomsma DI, Cichon S, Heath AC, Holsboer F, Lucae S, Madden PA, Martin NG, McGuffin P, Muglia P, Nothen MM, Penninx BP, Pergadia ML, Potash JB, Rietschel M, Lin D, Müller-Myhsok B, Shi J, Steinberg S, Grabe HJ, Lichtenstein P, Magnusson P, Perlis RH, Preisig M, Smoller JW, Stefansson K, Uher R, Kutalik Z, Tansey KE, Teumer A, Viktorin A, Barnes MR, Bettecken T, Binder EB, Breuer R, Castro VM, Churchill SE, Coryell WH, Craddock N, Craig IW, Czamara D, De Geus EJ, Degenhardt F, Farmer AE, Fava M, Frank J, Gainer VS, Gallagher PJ, Gordon SD, Goryachev S, Gross M, Guipponi M, Henders AK, Herms S, Hickie IB, Hoefels S, Hoogendijk W, Hottenga JJ, Iosifescu DV, Ising M, Jones I, Jones L, Jung-Ying T, Knowles JA, Kohane IS, Kohli MA, Korszun A, Landen M, Lawson WB, Lewis G, Macintyre D, Maier W, Mattheisen M, McGrath PJ, McIntosh A, McLean A, Middeldorp CM, Middleton L, Montgomery GM, Murphy SN, Nauck M, Nolen WA, Nyholt DR, O'Donovan M, Oskarsson H, Pedersen N, Scheftner WA, Schulz A, Schulze TG, Shyn SI, Sigurdsson E, Slager SL, Smit JH, Stefansson H, Steffens M, Thorgeirsson T, Tozzi F, Treutlein J, Uhr M, van den Oord EJ, Van Grootheest G, Völzke H, Weiburg JB, Willemsen G, Zitman FG, Neale B,

- Daly M, Levinson DF, Sullivan PF. A mega-analysis of genome-wide association studies for major depressive disorder. *Mol Psychiatry*. 2013;18(4):497–511. doi: [10.1038/mp.2012.21](https://doi.org/10.1038/mp.2012.21) Epub 2012 Apr 3. PMID: 22472876; PMCID: PMC3837431.
19. Hyde CL, Nagle MW, Tian C, Chen X, Paciga SA, Wendland JR, Tung JY, Hinds DA, Perlis RH, Winslow AR. Identification of 15 genetic loci associated with risk of major depression in individuals of European descent. *Nat Genet*. 2016;48(9):1031–1036. doi: [10.1038/ng.3623](https://doi.org/10.1038/ng.3623) Epub 2016 Aug 1. PMID: 27479909; PMCID: PMC5706769.
 20. Касьянов ЕД, Ракитко АС, Рукавишников ГВ, Голиббет ВЕ, Шмуклер АБ, Ильинский ВВ, Незнанов НГ, Кибитов АО, Мазо ГЭ. Современные исследования по полногеномному поиску ассоциации при депрессии: критическая роль фенотипирования. *Журнал неврологии и психиатрии имени С.С. Корсакова*. 2022;122(1):50–61. doi: [10.17116/jnevro202212201150](https://doi.org/10.17116/jnevro202212201150)
Kasyanov ED, Rakitko AS, Rukavishnikov GV, Golimbet VE, Shmukler AB, Ilinsky VV, Neznanov NG, Kibitov AO, Mazo GE. Contemporary GWAS studies of depression: the critical role of phenotyping. *S.S. Korsakov Journal of Neurology and Psychiatry*. 2022;122(1):50–61. (In Russ.). doi: [10.17116/jnevro202212201150](https://doi.org/10.17116/jnevro202212201150)
 21. Martin AR, Daly MJ, Robinson EB, Hyman SE, Neale BM. Predicting Polygenic Risk of Psychiatric Disorders. *Biol Psychiatry*. 2019;86(2):97–109. doi: [10.1016/j.biopsych.2018.12.015](https://doi.org/10.1016/j.biopsych.2018.12.015) Epub 2018 Dec 28. PMID: 30737014; PMCID: PMC6599546.
 22. Khera AV, Chaffin M, Aragam KG, Haas ME, Roselli C, Choi SH, Natarajan P, Lander ES, Lubitz SA, Ellinger PT, Kathiresan S. Genome-wide polygenic scores for common diseases identify individuals with risk equivalent to monogenic mutations. *Nat Genet*. 2018;50(9):1219–1224. doi: [10.1038/s41588-018-0183-z](https://doi.org/10.1038/s41588-018-0183-z) Epub 2018 Aug 13. PMID: 30104762; PMCID: PMC6128408.
 23. Liao SF, Su CY, Su MH, Chen CY, Chen CY, Lin YF, Pan YJ, Hsiao PC, Chen PC, Huang YT, Wu CS, Wang SH. Associations of polygenic risks, depression, and obesity-related traits in Taiwan Biobank. *J Affect Disord*. 2023;320:397–403. doi: [10.1016/j.jad.2022.09.149](https://doi.org/10.1016/j.jad.2022.09.149) Epub 2022 Oct 4. PMID: 36206878.
 24. Ding H, Ouyang M, Wang J, Xie M, Huang Y, Yuan F, Jia Y, Zhang X, Liu N, Zhang N. Shared genetics between classes of obesity and psychiatric disorders: A large-scale genome-wide cross-trait analysis. *J Psychosom Res*. 2022;162:111032. doi: [10.1016/j.jpsychores.2022.11103](https://doi.org/10.1016/j.jpsychores.2022.11103)
 25. Yan SS, Xu Q, Han BX, Ni JJ, Wei XT, Feng GJ, Zhang H, Zhang YJ, Zhang L, Yu WY, Pei YF. Mendelian randomization analysis identified causal Association of Childhood Obesity with adult major depressive disorder. *Pediatr Obes*. 2022;17(12):e12960. doi: [10.1111/ijpo.12960](https://doi.org/10.1111/ijpo.12960) Epub 2022 Jul 22. PMID: 35869568.
 26. Fang S, Huang S, Tian F, Han Y, Yang K, Zhang Q. Assessment of bidirectional relationships between depression and rheumatoid arthritis among adults: a two-sample Mendelian randomization study. *Clin Rheumatol*. 2023;42(4):1039–1046. doi: [10.1007/s10067-022-06455-x](https://doi.org/10.1007/s10067-022-06455-x) Epub 2022 Dec 1. PMID: 36454344.
 27. Li W, Kan H, Zhang W, Zhong Y, Liao W, Huang G, Wu P. Mendelian randomization study on the causal effects of systemic lupus erythematosus on major depressive disorder. *J Hum Genet*. 2023;68(1):11–16. doi: [10.1038/s10038-022-01080-7](https://doi.org/10.1038/s10038-022-01080-7) Epub 2022 Nov 1. PMID: 36316471; PMCID: PMC9812790.
 28. Cai L, Liu Y, He L. Investigating genetic causal relationships between blood pressure and anxiety, depressive symptoms, neuroticism and subjective well-being. *Gen Psychiatr*. 2022;35(5):e100877. doi: [10.1136/gpsych-2022-100877](https://doi.org/10.1136/gpsych-2022-100877)
 29. Hagenaars SP, Coleman JRI, Choi SW, Gaspar H, Adams MJ, Howard DM, Hodgson K, Traylor M, Air TM, Andlauer TFM, Arolt V, Baune BT, Binder EB, Blackwood DHR, Boomsma DI, Campbell A, Cearns M, Czamara D, Dannlowski U, Domschke K, de Geus EJC, Hamilton SP, Hayward C, Hickie IB, Hottenga JJ, Ising M, Jones I, Jones L, Kutalik Z, Lucae S, Martin NG, Milaneschi Y, Mueller-Myhsok B, Owen MJ, Padmanabhan S, Penninx BWJH, Pistis G, Porteous DJ, Preisig M, Ripke S, Shyn SI, Sullivan PF, Whitfield JB, Wray NR, McIntosh AM, Deary IJ, Breen G, Lewis CM. Genetic comorbidity between major depression and cardio-metabolic traits, stratified by age at onset of major depression. *Am J Med Genet B Neuropsychiatr Genet*. 2020;183(6):309–330. doi: [10.1002/ajmg.b.32807](https://doi.org/10.1002/ajmg.b.32807) Epub 2020 Jul 18. PMID: 32681593; PMCID: PMC7991693.
 30. Lu Y, Wang Z, Georgakis MK, Lin H, Zheng L. Genetic Liability to Depression and Risk of Coronary Artery Disease, Myocardial Infarction, and Other Cardiovascular Outcomes. *J Am Heart Assoc*. 2021;10(1):e017986. doi: [10.1161/JAHA.120.017986](https://doi.org/10.1161/JAHA.120.017986) Epub 2020 Dec 29. PMID: 33372528; PMCID: PMC7955472.
 31. Milaneschi Y, Kappelmann N, Ye Z, Lamers F, Moser S, Jones PB, Burgess S, Penninx BWJH, Khandaker GM. Association of inflammation with depression and anxiety: evidence for symptom-specificity and potential causality from UK Biobank and NESDA cohorts. *Mol Psychiatry*. 2021;26(12):7393–7402. doi: [10.1038/s41380-021-01188-w](https://doi.org/10.1038/s41380-021-01188-w) Epub 2021 Jun 16. Erratum in: *Mol Psychiatry*. 2021 Nov 16;: PMID: 34135474; PMCID: PMC8873022.
 32. Fanelli G, Sokolowski M, Wasserman D; European College of Neuropsychopharmacology (ECNP) Network on Suicide Research and Prevention; Kasper S, Zohar J, Souery D, Montgomery S, Albani D, Forloni G, Ferentinos P, Rujescu D, Mendlewicz J, De Ronchi D, Serretti A, Fabbri C. Polygenic risk scores for neuropsychiatric, inflammatory, and cardio-metabolic traits highlight possible genetic overlap with suicide

- attempt and treatment-emergent suicidal ideation. *Am J Med Genet B Neuropsychiatr Genet.* 2022;189(3–4):74–85. doi: [10.1002/ajmg.b.32891](https://doi.org/10.1002/ajmg.b.32891) Epub 2022 Feb 21. PMID: 35191176; PMCID: PMC9305542.
33. Qin X, Pan C, Cai Q, Zhao Y, He D, Wei W, Zhang N, Shi S, Chu X, Zhang F. Assessing the effect of interaction between gut microbiome and inflammatory bowel disease on the risks of depression. *Brain Behav Immun Health.* 2022;26:100557. doi: [10.1016/j.bbih.2022.100557](https://doi.org/10.1016/j.bbih.2022.100557) PMID: 36457826; PMCID: PMC9706134.
 34. Li C, Chen Y, Wen Y, Jia Y, Cheng S, Liu L, Zhang H, Pan C, Zhang J, Zhang Z, Yang X, Meng P, Yao Y, Zhang F. A genetic association study reveals the relationship between the oral microbiome and anxiety and depression symptoms. *Front Psychiatry.* 2022;13:960756. doi: [10.3389/fpsy.2022.960756](https://doi.org/10.3389/fpsy.2022.960756) PMID: 36440396; PMCID: PMC9685528.
 35. Chen M, Xie CR, Shi YZ, Tang TC, Zheng H. Gut microbiota and major depressive disorder: A bidirectional Mendelian randomization. *J Affect Disord.* 2022;316:187–193. doi: [10.1016/j.jad.2022.08.012](https://doi.org/10.1016/j.jad.2022.08.012) Epub 2022 Aug 10. PMID: 35961601.
 36. Miao Y, Yuan S, Li Y, Chen J, Li X, Larsson SC, Zhang Q. Bidirectional Association between Major Depressive Disorder and Gastroesophageal Reflux Disease: Mendelian Randomization Study. *Genes (Basel).* 2022;13(11):2010. doi: [10.3390/genes13112010](https://doi.org/10.3390/genes13112010)
 37. Ma K, Song P, Liu Z, Yang L, Wang L, Zhou J, Chen J, Dong Q. Genetic evidence suggests that depression increases the risk of erectile dysfunction: A Mendelian randomization study. *Front Genet.* 2022;13:1026227. doi: [10.3389/fgene.2022.1026227](https://doi.org/10.3389/fgene.2022.1026227) PMID: 36313469; PMCID: PMC9614163.
 38. Wang M, Jian Z, Ma Y, Jin X, Li H, Wang K. Depression increases the risk of kidney stone: Results from the National Health and Nutrition Examination Survey 2007–2018 and Mendelian randomization analysis. *J Affect Disord.* 2022;312:17–21. doi: [10.1016/j.jad.2022.06.008](https://doi.org/10.1016/j.jad.2022.06.008) Epub 2022 Jun 9. PMID: 35691420.
 39. Zhang Z, Liu L, Zhang H, Li C, Chen Y, Zhang J, Pan C, Cheng S, Yang X, Meng P, Yao Y, Jia Y, Wen Y, Zhang F. The genetic structure of pain in depression patients: A genome-wide association study and proteome-wide association study. *J Psychiatr Res.* 2022;156:547–556. doi: [10.1016/j.jpsychires.2022.10.059](https://doi.org/10.1016/j.jpsychires.2022.10.059) Epub 2022 Nov 4. PMID: 36368244.
 40. Chen M, Li S, Zhu Z, Dai C, Hao X. Investigating the shared genetic architecture and causal relationship between pain and neuropsychiatric disorders. *Hum Genet.* 2023;142(3):431–443. doi: [10.1007/s00439-022-02507-z](https://doi.org/10.1007/s00439-022-02507-z) Epub 2022 Nov 29. PMID: 36445456.
 41. Zheng H, Sun J, Pang T, Liu J, Lu L, Chang S. Identify novel, shared and disorder-specific genetic architecture of major depressive disorder, insomnia and chronic pain. *J Psychiatr Res.* 2022;155:511–517. doi: [10.1016/j.jpsychires.2022.09.036](https://doi.org/10.1016/j.jpsychires.2022.09.036) Epub 2022 Sep 27. PMID: 36191519.
 42. Fang Y, Fritsche LG, Mukherjee B, Sen S, Richmond-Rakerd LS. Polygenic Liability to Depression Is Associated With Multiple Medical Conditions in the Electronic Health Record: Phenome-wide Association Study of 46,782 Individuals. *Biol Psychiatry.* 2022;92(12):923–931. doi: [10.1016/j.biopsych.2022.06.004](https://doi.org/10.1016/j.biopsych.2022.06.004) Epub 2022 Jun 11. PMID: 35965108; PMCID: PMC10712651.
 43. Кибитов АО, Мазо ГЭ, Ракитко АС, Касьянов ЕД, Рукавишников ГВ, Ильинский ВВ, Голиббет ВЕ, Шмуклер АБ, Незнанов НГ. Полигенные шкалы риска развития депрессии на основе GWAS с клинической валидацией: методология и дизайн исследования в российской популяции. *Журнал неврологии и психиатрии имени С.С. Корсакова.* 2020;120(11):131–140. doi: [10.17116/jnevro2020120111131](https://doi.org/10.17116/jnevro2020120111131) Kibitov AO, Mazo GE, Rakitko AS, Kasyanov ED, Rukavishnikov GV, Ilinsky VV, Golimbet VE, Shmukler AB, Neznanov NG. GWAS-based polygenic risk scores for depression with clinical validation: methods and study design in the Russian population. *S.S. Korsakov Journal of Neurology and Psychiatry.* 2020;120(11):131–140. (In Russ.). doi: [10.17116/jnevro2020120111131](https://doi.org/10.17116/jnevro2020120111131)
 44. Oliva V, Fanelli G, Kasper S, Zohar J, Souery D, Montgomery S, Albani D, Forloni G, Ferentinos P, Rujescu D, Mendlewicz J, De Ronchi D, Fabbri C, Serretti A. Melancholic features and typical neurovegetative symptoms of major depressive disorder show specific polygenic patterns. *J Affect Disord.* 2023;320:534–543. doi: [10.1016/j.jad.2022.10.003](https://doi.org/10.1016/j.jad.2022.10.003) Epub 2022 Oct 7. PMID: 36216191.
 45. Badini I, Coleman JRI, Hagenaars SP, Hotopf M, Breen G, Lewis CM, Fabbri C. Depression with atypical neurovegetative symptoms shares genetic predisposition with immuno-metabolic traits and alcohol consumption. *Psychol Med.* 2022;52(4):726–736. doi: [10.1017/S0033291720002342](https://doi.org/10.1017/S0033291720002342) Epub 2020 Jul 6. PMID: 32624019; PMCID: PMC8961332.
 46. Kibitov AA, Rakitko AS, Kasyanov ED, Rukavishnikov GV, Kozlova KA, Ilinsky VV, Neznanov NG, Mazo GE, Kibitov AO. Screening of Depressive Symptoms in a Russian General Population Sample: A Web-based Cross-sectional Study. *Clin Pract Epidemiol Ment Health.* 2021;17:205–211. doi: [10.2174/1745017902117010205](https://doi.org/10.2174/1745017902117010205) PMID: 35173789; PMCID: PMC8728561.
 47. Pinakhina D, Yermakovich D, Vergasova E, Kasyanov E, Rukavishnikov G, Rezapova V, Kolosov N, Sergushichev A, Popov I, Kovalenko E, Ilinskaya A, Kim A, Plotnikov N, Ilinsky V, Neznanov N, Mazo G, Kibitov A, Rakitko A, Artomov M. GWAS of depression in 4,520 individuals from the Russian population highlights the role of *MAGI2* (*S-SCAM*) in the gut-brain axis. *Front Genet.* 2023;13:972196. doi: [10.3389/fgene.2022.972196](https://doi.org/10.3389/fgene.2022.972196) PMID: 36685848; PMCID: PMC9845291.
 48. Fedorenko OY, Golimbet VE, Ivanova SA, Levchenko A, Gainetdinov RR, Semke AV, Simutkin GG, Gareeva AE, Glotov AS, Gryaznova A, Iourov IY, Krupitsky EM,

Lebedev IN, Mazo GE, Kaleda VG, Abramova LI, Oleichik IV, Nasykhova YA, Nasyrova RF, Nikolishin AE, Kasyanov ED, Rukavishnikov GV, Timerbulatov IF, Brodyansky VM, Vorsanova SG, Yurov YB, Zhilyaeva TV, Sergeeva AV, Blokhina EA, Zvartau EE, Blagonravova AS, Aftanas LI, Bokhan NA, Kekelidze ZI, Klimenko TV, Anokhina IP, Khusnutdinova EK, Klyushnik TP, Neznanov NG, Stepanov VA, Schulze TG, Kibitov AO. Opening up new horizons for psychiatric genetics in the Russian Federation: moving toward a national consortium. *Mol Psychiatry*. 2019;24(8):1099–1111. doi: [10.1038/s41380-019-0354-z](https://doi.org/10.1038/s41380-019-0354-z) Epub 2019 Jan 21. PMID: 30664668; PMCID: PMC6756082.

49. Zigmond AS, Snaith RP. The hospital anxiety and depression scale. *Acta Psychiatr Scand*. 1983;67(6):361–370. doi: [10.1111/j.1600-0447.1983.tb09716.x](https://doi.org/10.1111/j.1600-0447.1983.tb09716.x) PMID: 6880820.

50. Андрющенко АВ, Дробижев МЮ, Добровольский АВ. Сравнительная оценка шкал CES-D, BDI и HADS в диагностике депрессий в общей медицинской практике. *Журнал неврологии и психиатрии имени С.С. Корсакова*. 2003;103(5):11–18.

Andryushchenko AV, Drobizhev MYu, Dobrovol'skiy AV. Sravnitel'naya ocenka shkal CES-D, BDI i HADS v diagnostike depressij v obshchemedicinskoj praktike. *Zhurnal Nevrologii i Psikiatrii imeni S.S. Korsakova*. 2003;103(5):11–18. (In Russ.).

51. Касьянов ЕД, Вербицкая ЕВ, Ракитко АС, Ильинский ВВ, Рукавишников ГВ, Незнанов НГ, Кибитов АО, Мазо ГЭ. Валидация скринингового теста, основанного на критериях DSM-5, методом цифрового фенотипирования на российской популяции. *Журнал неврологии и психиатрии имени С.С. Корсакова*. 2022;122(6–2):64–70. doi: [10.17116/jnevro202212206264](https://doi.org/10.17116/jnevro202212206264)

Kasyanov ED, Verbitskaya EV, Rakitko AS, Ilyinsky VV, Rukavishnikov GV, Neznanov NG, Kibitov AO, Mazo GE. Validation of a DSM-5-based screening test using digital phenotyping in the Russian population. *S.S. Korsakov Journal of Neurology and Psychiatry/ Zhurnal Nevrologii i Psikiatrii imeni S.S. Korsakova*. 2022;122(6–2):64–70. (In Russ.). doi: [10.17116/jnevro202212206264](https://doi.org/10.17116/jnevro202212206264)

Сведения об авторах

Александр Олегович Кибитов, доктор медицинских наук, руководитель отделения геномики психических расстройств, ФГБУ «Национальный медицинский исследовательский центр имени В.М. Бехтерева» Минздрава России; ведущий научный сотрудник лаборатории клинической фармакологии аддитивных состояний Института фармакологии им. А.В. Вальдмана, ФГБОУ ВО Санкт-Петербургский государственный медицинский университет им. И.П. Павлова Минздрава России, Санкт-Петербург, Россия, <https://orcid.org/0000-0002-8771-625X>

druggen@mail.ru

Галина Элевна Мазо, доктор медицинских наук, заместитель директора по инновационному научному развитию, руководитель Института трансляционной психиатрии, ФГБУ «Национальный медицинский исследовательский центр психиатрии и неврологии им. В.М. Бехтерева» Минздрава России г. Санкт-Петербург, Россия, <https://orcid.org/0000-0001-7910-9129>

galina-mazo@yandex.ru

Евгений Дмитриевич Касьянов, кандидат медицинских наук, младший научный сотрудник, отделение социальной нейropsychиатрии, ФГБУ «Национальный медицинский исследовательский центр психиатрии и неврологии им. В.М. Бехтерева» Минздрава России Санкт-Петербург, Россия, <https://orcid.org/0000-0002-4658-2195>

ohkasyan@yandex.ru

Александра Петровна Горбунова, лаборант-исследователь, отделение геномики психических расстройств, ФГБУ «Национальный медицинский исследовательский центр имени В.М. Бехтерева» Минздрава России, Санкт-Петербург, Россия, <https://orcid.org/0009-0005-0351-7157>

gorbunovasashaa@gmail.com

Григорий Викторович Рукавишников, кандидат медицинских наук, ведущий научный сотрудник, руководитель отделения социальной нейropsychиатрии, ФГБУ «Национальный медицинский исследовательский центр психиатрии и неврологии им. В.М. Бехтерева» Минздрава России, Санкт-Петербург, Россия, <https://orcid.org/0000-0002-5282-2036>

grigory_v_r@mail.ru

Николай Григорьевич Незнанов, доктор медицинских наук, профессор, директор, ФГБУ «Национальный медицинский исследовательский центр имени В.М. Бехтерева» Минздрава России, заведующий кафедрой психиатрии и наркологии, ФГБОУ ВПО «Первый Санкт-Петербургский государственный медицинский университет им. акад. И.П. Павлова» Минздрава России, Санкт-Петербург, Россия, <https://orcid.org/0000-0001-5618-4206>
spbinstb@bekhterev.ru

Information about the authors

Alexander O. Kibitov, Dr. of Sci. (Med.), Head of Department, Department of Mental Disorders Genomics, FSBI V.M. Bekhterev National Medical Research Center for Psychiatry and Neurology of the RF Ministry of Health, Leading Researcher, Laboratory of Addictive States Clinical Pharmacology, Institute of Pharmacology, Pavlov First Saint Petersburg State Medical University, of the RF Ministry of Health, Saint Petersburg, Russia, <https://orcid.org/0000-0002-8771-625X>
druggen@mail.ru

Galina E. Mazo, Dr. of Sci. (Med.), Associate Director, Head of Translational Psychiatry Institute, FSBI V.M. Bekhterev National Medical Research Center for Psychiatry and Neurology of the RF Ministry of Health, Saint Petersburg, Russia, <https://orcid.org/0000-0001-7910-9129>
galina-mazo@yandex.ru

Evgeny D. Kasyanov, Cand. of Sci. (Med.), Junior Researcher, Department of Social Neuropsychiatry, FSBI V.M. Bekhterev National Medical Research Center for Psychiatry and Neurology of the RF Ministry of Health, Saint Petersburg, Russia, <https://orcid.org/0000-0002-4658-2195>
ohkasyan@yandex.ru

Alexandra P. Gorbunova, Laboratory Researcher, Department of Mental Disorders Genomics, FSBI V.M. Bekhterev National Medical Research Center for Psychiatry and Neurology of the RF Ministry of Health, Saint Petersburg, Russia, <https://orcid.org/0009-0005-0351-7157>
gorbunovasashaa@gmail.com

Grigory V. Rukavishnikov, Cand. of Sci. (Med.), Leading Researcher, Head of Department of Social Neuropsychiatry, FSBI V.M. Bekhterev National Medical Research Center for Psychiatry and Neurology of the RF Ministry of Health, Saint Petersburg, Russia, <https://orcid.org/0000-0002-5282-2036>
grigory_v_r@mail.ru

Nikolay G. Neznanov, Dr. of Sci. (Med.), Professor, Director, FSBI V.M. Bekhterev National Medical Research Center for Psychiatry and Neurology, of the RF Ministry of Health, Head of Department of Psychiatry and Narcology, Pavlov First Saint Petersburg State Medical University of the RF Ministry of Health, Saint Petersburg, Russia, <https://orcid.org/0000-0001-5618-4206>
spbinstb@bekhterev.ru

Авторы заявляют об отсутствии конфликта интересов.
The authors declare no conflict of interests.

Дата поступления 04.10.2023 Received 04.10.2023	Дата рецензирования 25.11.2023 Revised 25.11.2023	Дата принятия 13.02.2024 Accepted for publication 13.02.2024
--	--	---