

РЕПЛИКАТИВНЫЙ АНАЛИЗ АССОЦИАЦИЙ GWAS-ЛОКУСОВ ДЕПРЕССИВНЫХ РАССТРОЙСТВ С УРОВНЕМ ДЕПРЕССИВНОСТИ

А.В. Казанцева^{1,2}, Р.Ф. Еникеева^{1,2}, З.Р. Тахирова², Ю.Д. Давыдова^{1,2}, Р.Н. Мустафин³, Д.В. Яковлева², А.Р. Косарева², А.В. Михайлова², В.Э. Морозова², С.Б. Малых⁴, Э.К. Хуснутдинова^{1,2,3}

¹Институт биохимии и генетики Уфимского федерального исследовательского центра Российской академии наук, Уфа, Россия

²Уфимский университет науки и технологий, Уфа, Россия

³Башкирский государственный медицинский университет, Уфа, Россия

⁴Психологический институт Российской академии образования, Москва, 125009; *E-mail: Kazantsa@mail.ru

ВВЕДЕНИЕ

Большое количество GWAS и их метаанализы позволили систематизировать результаты идентификации SNPs, связанных с развитием депрессивных расстройств, полученные в европейских популяциях. Тем не менее, уникальные особенности распределения частот аллелей и генотипов в разных популяциях оставляют открытым вопрос применимости результатов, полученных на когортах стран Западной Европы, в качестве прогностических маркеров предрасположенности к депрессии у населения России. Кроме того, необходимо учитывать существенное влияние перенесенной COVID-19 и сопутствующих неврологических осложнений на развитие проблем психического здоровья даже в периоде ранней взрослости (Zawilska et al., 2022).

ЦЕЛЬ ИССЛЕДОВАНИЯ

Проведение репликативного анализа ассоциаций GWAS-значимых полиморфных локусов генов с предрасположенностью к депрессивному поведению в выборке индивидов из РФ 18-25 лет с учетом наличия неврологической симптоматики во время COVID-19 и в постковидном периоде.

МАТЕРИАЛЫ

• 336 индивидов – студенты ВУЗов РФ, не состоявшие на учёте у психиатра и нарколога (77% женщин, средний возраст: 21.3±1.2 лет).

• По этнической принадлежности выборка состояла из русских (22%), татар (61%) и индивидов смешанной этнической принадлежности (17%).

МЕТОДЫ

• **Оцененные неврологические нарушения:** наличие головной боли, проблемы с памятью, anosmia/дизосмия, агевзия/дисгевзия, нарушения сна, депрессивные состояния.

• **Уровень депрессивности** оценивался с помощью опросника Бека (Beck Depression Inventory, BDI).

• **Критерии для отбора SNPs** из метаанализа GWAS (Howard et al., 2019): наименьший уровень статистической значимости; локализация в разных белок-кодирующих генах; частота минорного аллеля в европейских популяциях более 0,05; высокая вероятность регуляторного эффекта SNP согласно базам данных CADD и RDB.

• **Итоговый список 11 «топовых» локусов** был следующий ($p < 10^{-14}$): **LOC105378797 rs2568958**, **LOC105379109 rs30266**, **LOC105377628 rs1568452**, **LOC105369501 rs61902811**, **DCC rs7227069**, **GRM5 rs7932640**, **AREL1 rs1045430**, **TMEM106B rs2043539**, **RBFOX1 rs7198928**, **RAB27B rs62091461**, **rs1343605**, **rs12052908**, **rs10149470**.

• **Статистический анализ**: оценка эффекта половой принадлежности и особенностей течения COVID-19 на манифестацию депрессивного поведения с помощью критерия Манна-Уитни. Анализ ассоциаций каждого из SNPs проводился в рамках аддитивной линейной регрессионной модели (PLINK v.1.9).

РЕЗУЛЬТАТЫ

• Продемонстрирован статистически значимый эффект **половой принадлежности** ($p < 0,001$), наличия **неврологических осложнений**, сопутствующих COVID-19 ($p = 0,048$) и наблюдаемых в долгосрочном периоде ($p < 0,001$) на показатели депрессивности (Рис. 1).

• В результате линейного регрессионного анализа была подтверждена ассоциация аллеля **rs2043539*G** в гене **TMEM106B** с пониженной предрасположенностью к депрессивности ($\beta_{ST} = -0,13$, $p = 0,036$) (Рис. 2а), поскольку альтернативный аллель А в локусе rs2043539 был ассоциирован с повышенным риском развития депрессии в мета-анализе (Howard et al., 2019).

• Такой же характер ассоциации локуса rs2043539 в гене **TMEM106B** с депрессивностью наблюдался отдельно среди женщин ($\beta_{ST} = -0,16$, $p = 0,024$) и в группе лиц без неврологических осложнений в постковидном периоде ($\beta_{ST} = -0,17$, $p = 0,023$).

• Среди индивидов с неврологическими проблемами в течение длительного времени после COVID-19 была выявлена ассоциация аллеля **rs1045430*T** в гене **AREL1** с пониженной депрессивностью ($\beta_{ST} = -0,25$, $p = 0,047$) (Рис. 2б), что согласуется с данными мета-анализа (Howard et al., 2019) и GWAS уровня нейротизма (Nagel et al., 2018).

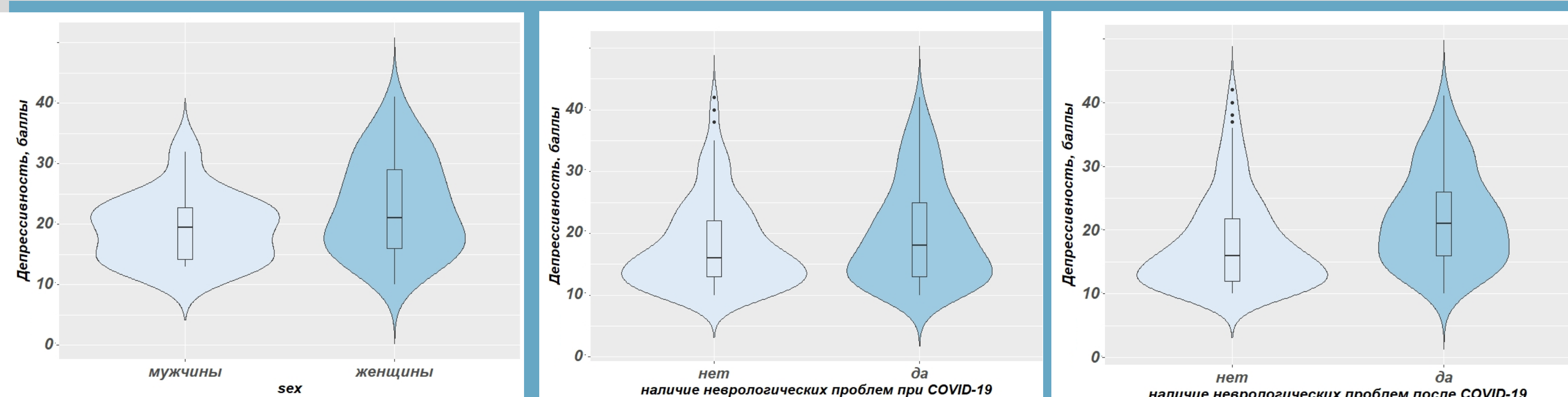


Рис. 1. Показатели депрессивности в зависимости от половой принадлежности, наличия неврологических осложнений, сопутствующих COVID-19 и наблюдаемых в долгосрочном периоде, $p < 0,05$

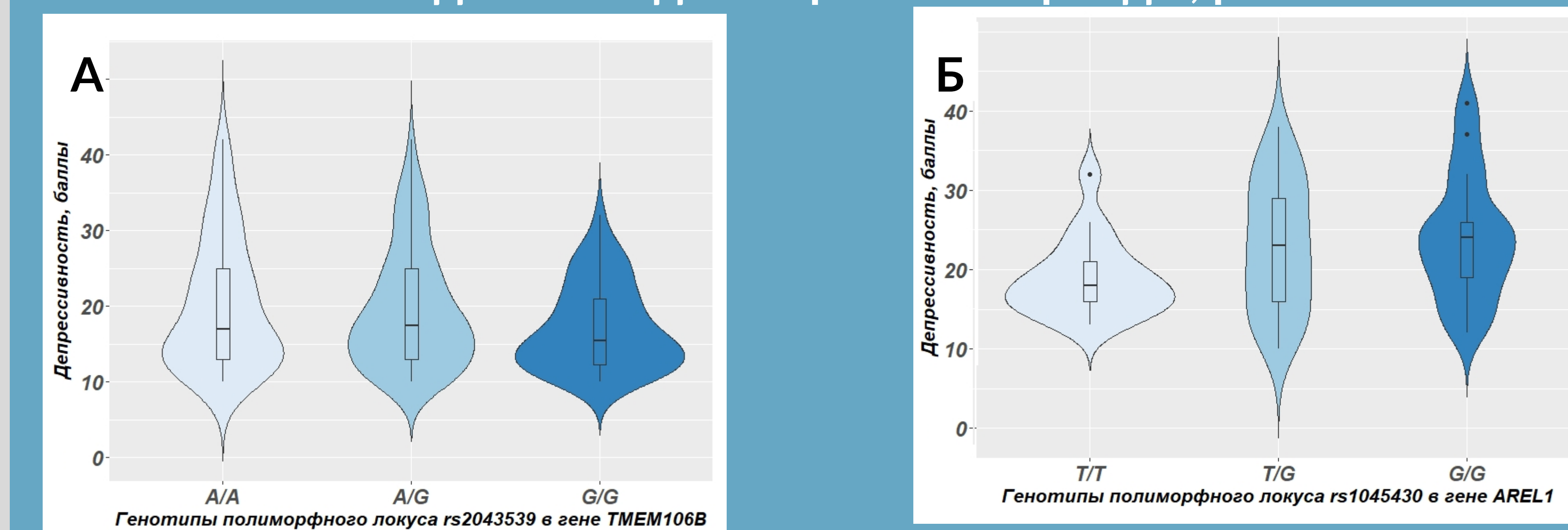


Рис. 2. Показатели депрессивности в зависимости от генотипов изученных локусов в генах **TMEM106B** (а) и **AREL1** (б), $p < 0,05$

ЗАКЛЮЧЕНИЕ

• Вовлеченность SNPs в развитие депрессивности подтверждена только для генов **TMEM106B** и **AREL1** из 11 «топовых» в изученной когорте из РФ, причем, с учетом наличия неврологических осложнений в сопутствующем и постковидном периодах.

• Существует собственный профиль «топовых» генетических локусов, ассоциированных с развитием депрессивности в российской когорте, который частично совпадает с локусами, идентифицированными в GWAS депрессивных расстройств в европейских популяциях.