

УДК 575.117.2:577.175:612.017

ЭКСПРЕССИЯ В МОЗГЕ ГЕНОВ, АССОЦИИРОВАННЫХ С ПРОЯВЛЕНИЯМИ ДЕПРЕССИИ

© 2014 г. Н.Н. Дыгало^{1,2}, М.Ю. Степаничев³, Н.В. Гуляева³, Г.Т. Шишкина¹

¹ Федеральное государственное бюджетное учреждение науки Институт цитологии и генетики Сибирского отделения Российской академии наук, Новосибирск, Россия, e-mail: dygalo@bionet.nsc.ru;

² Федеральное государственное автономное образовательное учреждение высшего профессионального образования Новосибирский национальный исследовательский государственный университет, Новосибирск, Россия;

³ Институт высшей нервной деятельности и нейрофизиологии Российской академии наук, Москва, Россия

Поступила в редакцию 29 сентября 2014 г. Принята к публикации 7 ноября 2014 г.

Мета-анализ результатов полногеномных исследований на выборках, насчитывающих тысячи пациентов и здоровых людей, не обнаружил существенных генетических ассоциаций для большой депрессии (Ripke *et al.*, 2013), что может быть связано с неоднородностью этой патологии. Для выявления наследственной основы депрессии, очевидно, необходима оценка вклада аллелей не только отдельных генов, но и комплекса генов, вовлеченных в формирование патологии через совместное изменение активности важных для ее проявления молекулярных путей. Круг генов, изменчивость которых вносит вклад в наследственную предрасположенность к проявлению депрессии, включает гены, обеспечивающие активность систем нейротрансмиссии, стрессорного, а также иммунного ответа, нейротрофических и апоптотических процессов. Способствуют патологии нарушения в мозге функции глутамата, норадреналина, ГАМК, серотонина (5-НТ) и других нейротрансмиттеров. Хотя вклад аллелей отдельных генов нейротрансмиттерных систем в формирование депрессивного состояния оказался невелик, суммирование эффектов аллелей нескольких генов, увеличивающих риск патологии, а также неблагоприятных жизненных обстоятельств, могут предрасполагать к развитию депрессии. Стресс переводит наследственную предрасположенность в психопатологию, осуществляя эпигенетическую регуляцию активности генов. Существенным для психопатологии оказывается вклад нейропластических и воспалительных процессов в мозге, зависящих от функции нейротрофинов и интерлейкинов. Важным компонентом чувствительности или невосприимчивости индивида к формированию депрессивного состояния является устойчивость структуры мозга и его клеток к повреждающим генетическим и/или средовым факторам. Патогенному нарушению структуры мозга противодействуют эффекты нейротрофинов, активирующие экспрессию белков, защищающих клетки от гибели, таких как антиапоптозные белки Bcl-2 и Bcl-xL. Очевидно, взаимодействие разнообразных наборов аллелей, предрасполагающих или противодействующих формированию патологии со средовыми факторами, такими как стресс, обуславливает индивидуальные различия по устойчивости к проявлению депрессии.

Ключевые слова: депрессия, экспрессия генов, серотонинергическая система, система стресса, нейротрофины, факторы иммунной системы, белки жизнеспособности клеток.

ВВЕДЕНИЕ

Начиная со второй половины XX в. депрессию (Major Depressive Disorder) признали быстро распространяющимся заболеванием, создающим значительные медицинские и со-

циально-экономические проблемы. Процент особей, склонных к депрессии, различается в разных странах: от 3 % в Японии до 16,9 % – в США, типичным считается 8–12 % (Kessler, 2012; Flint, Kendler, 2014). Около 20 % подростков испытывают хотя бы один эпизод депрессии,

и существует большая вероятность повторного эпизода в течение последующих 5 лет (Cunyu *et al.*, 2011). Помимо сопутствующих патологий и повышенной смертности, депрессия сопряжена со значительными расходами как для отдельного индивида, так и для всего общества. Например, применение только антидепрессантов в США возросло в 5 раз за период с 1988 г. по 2008 г. (Fitzgerald, Bronstein, 2013). В Европе депрессия занимает в настоящее время третье место среди причин нетрудоспособности, а к 2020 г. прогнозируется ее выход на второе место (Flint, Kendler, 2014).

Семейный, близнецовый и эпидемиологический анализы указывают на существенный генетический вклад в риск развития заболевания. Вместе с тем генетическая составляющая депрессии может зависеть от ее тяжести. Если в целом наследуемость этого психоэмоционального расстройства относительно низка, на уровне 38 %, то для клинически серьезного заболевания – уже 48–75 % (Uher, 2014). На основании имеющейся информации о потенциальных нейробиологических механизмах депрессии были предложены гены-кандидаты и проведен поиск возможных ассоциаций их аллелей с симптомами болезни, давший, однако, весьма противоречивые сведения (Flint, Kendler, 2014). Прогресс в этой области далее связывали со ставшим доступным выявлением факторов риска заболеваний во всем геноме (Genome-Wide Association Study – GWAS). Были созданы крупные международные консорциумы, анализирующие ассоциации на выборках, включающих тысячи пациентов и здоровых людей, но мета-анализ результатов этих GWAS не обнаружил каких-либо существенных генетических ассоциаций для большой депрессии (Ripke *et al.*, 2013), что, возможно, связано с разнородностью этой патологии. Для выявления наследственной основы депрессии, следовательно, необходима разработка новых методов, которые могут быть основаны на оценке вклада аллелей не только отдельных генов, но и комплекса генов, вовлеченных в формирование патологии через совместное изменение активности важных для ее проявления молекулярных путей. Круг наследственных факторов, изменчивость которых способна вносить вклад в наследственную предрасположенность к проявлению депрессии, включает гены, обеспе-

чивающие активность систем нейротрансмиссии, стрессорного и иммунного ответов, нейротрофических и апоптотических процессов.

ГЕНЫ НЕЙРОТРАНСМИТТЕРНЫХ СИСТЕМ

Основной причиной депрессивных расстройств долгое время считался дефицит серотонинергической (5-НТ) нейротрансмиссии, поэтому наиболее используемые в настоящее время антидепрессанты нацелены на ее коррекцию (Krishnan, Nestler, 2008; Sharp, Cowen, 2011). Наибольшее внимание в качестве потенциального модулятора 5-НТ нейротрансмиссии получил ген серотонинового транспортера *slc6a4*. Было обнаружено, что этот ген содержит функциональный полиморфизм (*5-httlpr*) в промоторной области. Носители длинного аллеля гена характеризовались значительно более высоким уровнем его транскрипции по сравнению с носителями короткого аллеля. Путем использования этого полиморфизма в ряде работ, хотя и не во всех, были выявлены достоверные ассоциации между аллельными вариантами гена транспортера и симптомами депрессии (Fabbri *et al.*, 2014; Flint, Kendler, 2014). Серотонинергические препараты, внедренные в клинику и получившие там наибольшее применение, специфически блокируют работу транспортера, препятствуя обратному переносу медиатора в клетку и тем самым увеличивая его сигнальную трансдукцию. Вместе с тем исследование больных депрессией не выявило в мозге отличий в мРНК транспортера от уровня у здоровых людей (Anisman *et al.*, 2008; Goswami *et al.*, 2010), хотя в более ранней работе обнаружено увеличение уровня транскрипта при пересчете на отдельный нейрон (Arango *et al.*, 2001). В настоящее время в некоторых работах значение полиморфизма гена серотонинового транспортера в провоцировании симптомов депрессии рассматривается во взаимодействии со стрессорными событиями (Karg *et al.*, 2011).

Серотонин осуществляет свое действие через 15 идентифицированных типов 5-НТ рецепторов. Среди этих рецепторов 5-НТ1А тип активно участвует в контроле активности 5-НТ системы, однако поиски ассоциаций аллельных вариантов гена этих рецепторов с симптомами

депрессии не увенчались успехом (Mandelli *et al.*, 2012). Вместе с тем в ряде работ обнаружены ассоциации между С(-1019)G полиморфизмом в промотерной области *htr1a* гена, приводящим к увеличению числа ауторецепторов и, соответственно, к ослаблению 5-НТ сигнала, и ответом на антидепрессанты (Samuels *et al.*, 2011). Связь этих событий подтверждается результатами на трансгенных мышах: животные со сниженным количеством 5-НТ1А рецепторов (важно, что это снижение было всего 30 %-м, соответствующим естественным вариациям у человека) были более устойчивыми к развитию индуцируемого стрессом депрессивно-подобного состояния (Richardson-Jones *et al.*, 2010). На участие гена *htr1a* рецепторов в антидепрессантных эффектах препаратов указывает и изменение уровня мРНК гена после введения этих препаратов (Shishkina *et al.*, 2008; 2012a).

Из других генов 5-НТ системы в качестве потенциальных генов-кандидатов депрессии и, следовательно, мишеней терапевтических воздействий исследуется ген 5-НТ2А рецепторов (*htr2a*)-типа и в последнее время – гены ферментов синтеза серотонина триптофангидроксилазы, *tph1* и *tph2*, особенно вариант *tph2*, специфический для центральной нервной системы. Аллельные варианты этих генов показали в отдельных работах достоверные ассоциации с симптомами депрессии и ответами на антидепрессантную терапию (Kishi *et al.*, 2013; Fabbri *et al.*, 2014). Исследования же мРНК *tph2* в головном мозге депрессивных больных дали неоднозначные результаты, свидетельствующие в одних работах о повышении экспрессии гена фермента (например, Vach-Mizrachi *et al.*, 2008), в других – об отсутствии каких-либо изменений (например, Goswami *et al.*, 2010). В опытах на животных было показано, что формирование депрессивно-подобного состояния, а также ослабление симптомов этого состояния введением антидепрессантных препаратов могут сопровождаться изменениями уровня мРНК генов 5-НТ системы, включая и *tph2* (Dygalo *et al.*, 2006; Shishkina *et al.*, 2007, 2008, 2012b). Выявляемые изменения зависели от отдела мозга, условий раннего онтогенеза, продолжительности действия стресса или антидепрессантов и, как правило, существенно отставали по времени от данных воздействий (Bethea *et al.*, 2013).

В целом известные факты свидетельствуют о лишь небольшом вкладе аллелей каждого из отдельных генов 5-НТ системы в формирование депрессивного состояния. Вместе с тем суммирование эффектов аллелей нескольких генов, способствующих патологии, а также неблагоприятных жизненных обстоятельств может предрасполагать к развитию депрессии. В недавнем исследовании на выборке в 4 498 человек обнаружен достоверный эффект тройного взаимодействия патогенных аллелей *tph2*, *5-htt* и стресса в раннем онтогенезе на предрасположенность жителей Померании к депрессии (Van der Auwera *et al.*, 2014). Было показано, что полиморфные варианты генов *tph2* (G-703T) и серотонинового транспортера (*5-httlpr*) могут также взаимодействовать, модулируя клинический ответ к блокатору обратного захвата медиатора циталопраму у детей и подростков (Rotberg *et al.*, 2013).

Из других нейротрансмиттерных систем, хотя в гораздо меньшей степени, чем 5-НТ системы, исследуются гены норадренергической, дофаминергической и глутаматергической систем. Причем следует отметить, что гены, чаще рассматриваемые в связи с функционированием норадренергической системы, такие как гены моноаминоксидазы А (*maoa*) или катехоламинотрансферазы (*comt*), участвуют в обеспечении активности и других систем, прежде всего дофаминергической, но также и 5-НТ (*maoa*) системы.

Относительно недавно с патофизиологией депрессии была связана и дисфункция глутаматергической системы (Sanacora *et al.*, 2012). В астроцитах префронтальной коры депрессивных больных обнаружено снижение экспрессии генов транспортера глутамата и фермента глутаматсинтетазы (Choudary *et al.*, 2005). В астроцитах префронтальной коры (Choudary *et al.*, 2005) и в норадренергических нейронах синего пятна (Chandley *et al.*, 2014) при депрессии изменялась и экспрессия генов рецепторов глутамата. Однако в некоторых работах изменений в экспрессии генов глутаматных рецепторов в префронтальной коре обнаружено не было (Chandley *et al.*, 2014; Muguruza *et al.*, 2014). Кроме того, выявлена ассоциация полиморфных аллелей генов, участвующих в глутаматергической нейротрансмиссии с про-

явлениями биполярной депрессии (Nurnberger *et al.*, 2014).

ГИПОТАЛАМО-ГИПОФИЗАРНО-АДРЕНКОРТИКАЛЬНАЯ СИСТЕМА (ГГАС)

Стресс является одним из наиболее изученных факторов, переводящих наследственную предрасположенность в психопатологию. Мета-анализ на выборке из 14 250 участников четко продемонстрировал значительную ассоциацию стрессорных событий с риском развития депрессии (Risch *et al.*, 2009). Одной из наиболее устойчивых характеристик депрессивных расстройств является гиперактивность ГГАС (Holsboer, 2000). Центральным регулятором системы является кортиколиберин, повышенная экспрессия его гена (*crh*) отмечается у депрессивных больных в голубом пятне продолговатого мозга, дорсолатеральной и вентромедиальной областях префронтальной коры, а также в паравентрикулярном ядре гипоталамуса (Raadsheer *et al.*, 1995; Merali *et al.*, 2006). Высокому уровню мРНК *crh* сопутствует повышенная экспрессия генов, участвующих в эффектах нейrogормона, таких как, например, рецепторы кортиколиберина (Wang *et al.*, 2008). Изменения могут коснуться и рецепторов кортикостероидов – последнего продукта активации ГГАС. Так, у больных депрессией обнаружен сниженный уровень мРНК высокоаффинных (минералокортикоидных) рецепторов в префронтальной коре и паравентрикулярном ядре гипоталамуса (Qi *et al.*, 2013).

Важным механизмом, посредством которого система стресса влияет на психопатологию и осложняет выявление ее наследственной основы, является эпигенетическая регуляция активности генов. Так, например, у больных депрессией обнаружено снижение чувствительности глюкокортикоидных рецепторов, что полагают причиной ослабления механизма обратной регуляции в ГГАС, сопровождающегося характерным для этого заболевания повышением ее активности. Снижение чувствительности рецепторов связывают с деметилированным аллелем гена белка шаперона FKBP5 (Menke *et al.*, 2013). Например, вызванное травмой в детском возрасте деметилирование глюкокор-

тикоид-чувствительного сайта гена этого белка повышает риск возникновения индуцируемых стрессом психопатологий во взрослом возрасте (Klengel *et al.*, 2013). В экспериментах на мышах было также обнаружено, что увеличивающаяся с возрастом эпигенетическая активация экспрессии FKBP5 может избирательно ослабить психологическую устойчивость к стрессу без изменения других глюкокортикоид-зависимых физиологических процессов (Sabbagh *et al.*, 2014). Некоторые полиморфные варианты гена *fkbp5* были ассоциированы с симптомами депрессии и ответом на антидепрессантную терапию (Lekman *et al.*, 2008).

Нейробиологические исследования депрессии свидетельствуют о сложном характере изменений, которые наблюдаются на всех уровнях нейропластичности во многих структурах мозга, включая гиппокамп, фронтальную и префронтальную кору, миндалевидный комплекс, переднюю поясную извилину, области локализации клеточных тел моноаминергических нейронов (Krishnan, Nestler, 2008; Шишкина, Дыгало, 2010). Анализ аутопсийных образцов ткани мозга больных депрессией позволил выделить, наряду с генами ГГАС и нейротрансмиттерных систем, еще целый ряд групп генов, изменение экспрессии которых может иметь патогенетическое значение.

НЕЙРОТРОФИНЫ

У пациентов с клинически диагностированной депрессией обнаружены сниженный объем гиппокампа (Frodl *et al.*, 2010) и структурные изменения в некоторых других отделах мозга. Эти данные привлекли внимание к нейротрофинам и особенно к мозговому нейротрофическому фактору (brain-derived neurotrophic factor, BDNF), необходимым для дифференцировки и выживания нейронов и играющим ключевую роль в синаптической пластичности. Помимо клеточной атрофии, в гиппокампе депрессивных особей обнаружена сниженная экспрессия гена *bdnf* и других нейротрофинов, такой же эффект обнаружен в ряде модельных экспериментов на животных (Stein *et al.*, 2008). Сниженная экспрессия генов *bdnf* и его высокоаффинного рецептора *trkb* была также обнаружена в некоторых работах в префронтальной коре депрес-

сивных особей (Dwivedi *et al.*, 2003). Результаты этих исследований, однако, противоречивы, что свидетельствует о более сложной роли BDNF в психопатологии (Stein *et al.*, 2008).

Наиболее исследованный генетический полиморфизм гена *bdnf* – rs6265. Показана ассоциация этого полиморфизма с ответом на антидепрессанты (Fabbri *et al.*, 2014), однако исследование его связи с симптомами депрессии и объемами отделов переднего мозга, включая и гиппокамп, убедительных результатов пока не показало (Frazier *et al.*, 2014). Носители аллельного варианта гена *val66met* характеризовались меньшими объемами гиппокампа и некоторых других отделов. В некоторых работах обнаружена также ассоциация этого аллеля с предрасположенностью к депрессии, но в целом результаты этих работ также не однородны (Stein *et al.*, 2008).

ИНТЕРЛЕЙКИНЫ

Провоспалительные цитокины, такие как интерферон-альфа, используются в клинике для лечения некоторых заболеваний. Многие из больных демонстрировали в качестве побочного эффекта такого лечения клиническую депрессию, что указывает на связь между отклонениями в функционировании иммунной системы и патогенезом этой психопатологии (Loftis, Hauser, 2004). И действительно, многочисленные публикации демонстрируют увеличение уровней воспалительных цитокинов и их растворимых рецепторов в периферической циркуляции и цереброспинальной жидкости больных депрессией. У них также отмечается изменение экспрессии генов цитокинов в мозге, например в префронтальной коре было обнаружено увеличение экспрессии генов различных про- и противовоспалительных цитокинов, включающих *il-1a*, *il-2*, *il-3*, *il-5*, *il-8*, *il-9*, *il-10*, *il-12a*, *il-13*, *il-15*, *il-18*, интерферон-гамма (*ifn γ*) и лимфотоксин-гамма (Shelton *et al.*, 2011). Сходные изменения обнаружены в некоторых (например, You *et al.*, 2011; Diz-Chaves *et al.*, 2012), но не во всех исследованиях на моделях депрессии у животных. Расхождение результатов может быть обусловлено спецификой провоцирующих симптомы депрессии воздействий, сроками исследования, региональными

различиями вовлеченности структур мозга в патогенез депрессии и даже видом грызунов, использованных для моделирования патологии (Stepanichev *et al.*, 2014).

Аллельные варианты генов интерлейкина 1-бета (*il-1 β*) и фактора некроза опухоли (*tnf- α*) могут увеличивать риск депрессии, а однонуклеотидные полиморфизмы в генах *il-1 β* , *il-6* и *il-11* могут ассоциироваться со снижением ответа к антидепрессантной терапии (Bufalino *et al.*, 2013). Однако эти данные нуждаются в дальнейшей проверке.

ГЕНЫ

ЖИЗНЕСПОСОБНОСТИ КЛЕТОК

В последнее время становится ясно, что важным компонентом предрасположенности или невосприимчивости индивида к формированию депрессивного состояния является устойчивость структуры мозга и его клеток к повреждающим генетическим и/или средовым факторам. Ярким недавним результатом явилось выявление ассоциации полиморфного варианта связывающего кальций белка с объемом гиппокампа (Enhancing Neuro Imaging ..., 2012), уменьшение которого является биомаркером депрессии. Патогенному нарушению структуры мозга противодействуют эффекты нейротрофинов, активирующие экспрессию белков, защищающих клетки от гибели, таких как Bcl-2 и Bcl-xL. Вынужденное плавание, провоцирующее депрессивно-подобное состояние у крыс, увеличивало уровень мРНК и белка Bcl-xL в гиппокампе животных через 2 ч после этой стрессорной процедуры. Преобладание экспрессии Bcl-xL над проапоптозным белком Bax характерно для устойчивых к стрессу животных (Shishkina *et al.*, 2010; Dygalo *et al.*, 2012). Значительная отрицательная корреляция была обнаружена между отношением другого антиапоптозного члена Bcl-2 семейства, Bcl-2, к Bax в префронтальной коре и поведенческими маркерами депрессивно-подобного поведения на модели депрессии, индуцированной инфарктом миокарда (Wann *et al.*, 2009). Естественный полиморфизм гена *bcl-2* вовлечен в формирование предрасположенности к психоэмоциональным расстройствам и у людей (Uemura *et al.*, 2011). Частота полиморфного варианта гена *bcl-2*,

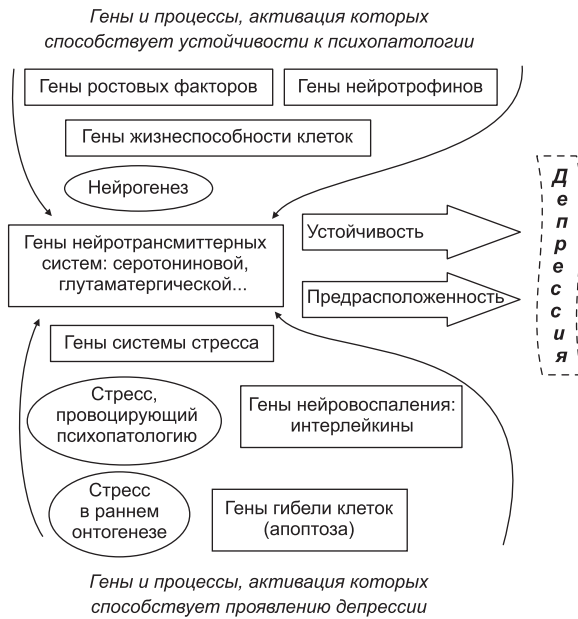


Рис. Основные группы генов и процессов, вносящих существенный вклад в формирование предрасположенности/устойчивости к проявлению депрессии.

Fig. The main groups of genes and processes that contribute to susceptibility/ resilience to depression.

детерминирующего сниженный уровень его экспрессии, достоверно выше у мужчин, страдающих депрессией, по сравнению с выборкой здоровых индивидов (Zhang *et al.*, 2014).

ЗАКЛЮЧЕНИЕ

В развитие большинства психиатрических расстройств, включая и депрессию, вовлекается множество генов, как правило, с небольшим вкладом каждого из них, что делает задачу выявления роли конкретного гена чрезвычайно сложной. Различные генетические подходы к решению этой проблемы на животных моделях, например, с использованием трансгенных мышей, так же, как и исследования на людях, пока не позволили выявить специфические гены, обуславливающие множественные вариации депрессивно-подобного фенотипа. Однако эти работы проложили путь для идентификации многих новых потенциальных мишеней воздействия для препаратов, включающих рецепторы нейротрансмиттеров, внутриклеточные сигнальные системы и белки нейротрофических каскадов.

Определенный успех возможен, по-видимому, при учете совместного вклада в патологию сразу нескольких генов, а также и средовых – стрессорных факторов (рис.). Судя по последним сведениям, именно взаимодействие набора аллелей, предрасполагающих к патологии, например, генов нейроспецифической триптофангидроксилазы и транспортера серотонина со средовым фактором, таким как стресс в раннем онтогенезе, обуславливает проявление депрессии и обнаруживает достоверную ассоциацию с ней (Van der Auwera *et al.*, 2014). При разнообразии психоэмоциональных расстройств и их патогенетических механизмов (Шишкина, Дыгало, 2010; Stepanichev *et al.*, 2014) очевидно, что взаимодействие не только названных аллелей генов серотониновой системы и стресса в раннем онтогенезе, но и иных комбинаций обозначенных на рисунке генов и процессов способно оказаться причиной клинической депрессии. Для выявления этих комбинаций, однако, необходимы дальнейшие экспериментальные и медико-генетические популяционные исследования.

БЛАГОДАРНОСТИ

Работа выполнена при поддержке гранта РФФИ № 13-04-40014-Н13 и средств бюджетного проекта VI.53.2.2.

ЛИТЕРАТУРА

- Шишкина Г.Т., Дыгало Н.Н. Нейробиологические основы депрессивных расстройств и действия антидепрессантов // Журн. высш. нервн. деят.-сти. 2010. Т. 60. № 2. С. 138–152.
- Shishkina G.T., Dygalo N.N. Neurobiological mechanisms of depression and antidepressant therapy // Zh. Vyssh. Nerv. Deiat. 2010. V. 60. P. 138–152. (In Russian).
- Anisman H., Du L., Palkovits M., Faludi G. *et al.* Serotonin receptor subtype and p11 mRNA expression in stress-relevant brain regions of suicide and control subjects // J. Psychiatry Neurosci. 2008. V. 33. P. 131–141.
- Arango V., Underwood M.D., Boldrini M. *et al.* Serotonin 1A receptors, serotonin transporter binding and serotonin transporter mRNA expression in the brainstem of depressed suicide victims // Neuropsychopharmacol. 2001. V. 25. P. 892–903.
- Bach-Mizrachi H., Underwood M.D., Tin A. *et al.* Elevated expression of tryptophan hydroxylase-2 mRNA at the neuronal level in the dorsal and median raphe nuclei of depressed suicides // Mol. Psychiatry. 2008. V. 13. No. 5. P. 507–513.

- Bethea C.L., Phu K., Reddy A.P., Cameron J.L. The effect of short-term stress on serotonin gene expression in high and low resilient macaques // *Prog. Neuropsychopharmacol. Biol. Psychiatry*. 2013. V. 44. P. 143–153.
- Buflino C., Hepgul N., Aguglia E., Pariante C.M. The role of immune genes in the association between depression and inflammation: a review of recent clinical studies // *Brain Behav. Immun*. 2013. V. 31. P. 31–47.
- Chandley M.J., Szebeni A., Szebeni K. *et al.* Elevated gene expression of glutamate receptors in noradrenergic neurons from the locus coeruleus in major depression // *Int. J. Neuropsychopharmacol*. 2014. V. 17. No. 10. P. 1569–1578.
- Choudary P.V., Molnar M., Evans S.J. *et al.* Altered cortical glutamatergic and GABAergic signal transmission with glial involvement in depression // *Proc. Natl Acad. Sci. USA*. 2005. V. 102. No. 43. P. 15653–15658.
- Curry J., Silva S., Rohde P., Ginsburg G., Kratochvil C., Simons A., Kirchner J., May D., Kennard B., Mayes T., Feeny N., Albano A.M., Lavanier S., Reinecke M., Jacobs R., Becker-Weidman E., Weller E., Emslie G., Walkup J., Kautelic E., Burns B., Wells K., March J. Recovery and recurrence following treatment for adolescent major depression // *Arch. Gen. Psychiatry*. 2011. V. 68. No. 3. P. 263–269.
- Diz-Chaves Y., Pernia O., Carrero P., Garcia-Segura L.M. Prenatal stress causes alterations in the morphology of microglia and the inflammatory response of the hippocampus of adult female mice // *J. Neuroinflammation*. 2012. V. 9. article 71.
- Dwivedi Y., Rizavi H.S., Conley R.R. *et al.* Altered gene expression of brain-derived neurotrophic factor and receptor tyrosine kinase B in postmortem brain of suicide subjects // *Arch. Gen. Psychiatry*. 2003. V. 60. P. 804–815.
- Dygalo N.N., Kalinina T.S., Bulygina V.V., Shishkina G.T. Increased expression of the anti-apoptotic protein Bcl-xL in the brain is associated with resilience to stress-induced depression-like behavior // *Cell. Mol. Neurobiol*. 2012. V. 32. No. 5. P. 767–776.
- Dygalo N.N., Shishkina G.T., Kalinina T.S. *et al.* Effect of repeated treatment with fluoxetine on tryptophan hydroxylase-2 gene expression in the rat brainstem // *Pharmacol. Biochem. Behav*. 2006. V. 85. No. 1. P. 220–227.
- Enhancing Neuro Imaging Genetics through Meta-Analysis Consortium. Identification of common variants associated with human hippocampal and intracranial volumes // *Nat. Genet*. 2012. V. 44. No. 5. P. 552–561.
- Fabbri C., Porcelli S., Serretti A. From pharmacogenetics to pharmacogenomics: the way toward the personalization of antidepressant treatment // *Can. J. Psychiatry*. 2014. V. 59. No. 2. P. 62–75.
- Fitzgerald K.T., Bronstein A.C. Selective serotonin reuptake inhibitor exposure // *Top Companion Anim. Med*. 2013. V. 28. No. 1. P. 13–17.
- Flint J., Kendler K.S. The genetics of major depression // *Neuron*. 2014. V. 81. No. 3. P. 484–503.
- Frazier T.W., Youngstrom E.A., Frankel B.A. *et al.* Candidate gene associations with mood disorder, cognitive vulnerability, and fronto-limbic volumes // *Brain Behav*. 2014. V. 4. No. 3. P. 418–430.
- Frodl T., Reinhold E., Koutsouleris N. *et al.* Interaction of childhood stress with hippocampus and prefrontal cortex volume reduction in major depression // *J. Psychiatr. Res*. 2010. V. 44. No. 13. P. 799–807.
- Goswami D.B., May W.L., Stockmeier C.A., Austin M.C. Transcriptional expression of serotonergic regulators in laser-captured microdissected dorsal raphe neurons of subjects with major depressive disorder: sex-specific differences // *J. Neurochem*. 2010. V. 112. No. 2. P. 397–409.
- Holsboer F. The corticosteroid receptor hypothesis of depression // *Neuropsychopharmacology*. 2000. V. 23. No. 5. P. 477–501.
- Karg K., Burmeister M., Shedden K., Sen S. The serotonin transporter promoter variant (5-HTTLPR), stress, and depression meta-analysis revisited: evidence of genetic moderation // *Arch. Gen. Psychiatry*. 2011. V. 68. No. 5. P. 444–454.
- Kessler R.C. The costs of depression // *Psychiatr. Clin. North Am*. 2012. V. 35. No. 1. P. 1–14.
- Klengel T., Mehta D., Anacker C. *et al.* Allele-specific FKBP5 DNA demethylation mediates gene-childhood trauma interactions // *Nat. Neurosci*. 2013. V. 16. No. 1. P. 33–41.
- Kishi T., Yoshimura R., Fukuo Y. *et al.* The serotonin 1A receptor gene confer susceptibility to mood disorders: results from an extended meta-analysis of patients with major depression and bipolar disorder // *Eur. Arch. Psychiatry. Clin. Neurosci*. 2013. V. 263. No. 2. P. 105–118.
- Krishnan V., Nestler E.J. The molecular neurobiology of depression // *Nature*. 2008. V. 455. No. 7215. P. 894–902.
- Lekman M., Laje G., Charney D. *et al.* The FKBP5-gene in depression and treatment response – an association study in the Sequenced Treatment Alternatives to Relieve Depression (STAR*D) Cohort // *Biol. Psychiatry*. 2008. V. 63. No. 12. P. 1103–1110.
- Mandelli L., Antypa N., Nearchou F.A. *et al.* The role of serotonergic genes and environmental stress on the development of depressive symptoms and neuroticism // *J. Affect. Disord*. 2012. V. 142. No. 1/3. P. 82–89.
- Menke A., Klengel T., Rubel J. *et al.* Genetic variation in FKBP5 associated with the extent of stress hormone dysregulation in major depression // *Genes Brain Behav*. 2013. V. 12. No. 3. P. 289–296.
- Merali Z., Kent P., Du L. *et al.* Corticotropin-releasing hormone, arginine vasopressin, gastrin-releasing peptide, and neuromedin B alterations in stress-relevant brain regions of suicides and control subjects // *Biol. Psychiatry*. 2006. V. 59. No. 7. P. 594–602.
- Muguruza C., Miranda-Azpiazu P., Díez-Alarcia R. *et al.* Evaluation of 5-HT_{2A} and mGlu_{2/3} receptors in postmortem prefrontal cortex of subjects with major depressive disorder: Effect of antidepressant treatment // *Neuropharmacology*. 2014. V. 86. P. 311–318.
- Nurnberger J.I. Jr., Koller D.L., Jung J. *et al.* Psychiatric Genomics Consortium Bipolar Group. Identification of pathways for bipolar disorder: a meta-analysis // *JAMA Psychiatry*. 2014. V. 71. No. 6. P. 657–664.
- Qi X.R., Kamphuis W., Wang S. *et al.* Aberrant stress hormone receptor balance in the human prefrontal cortex and hypothalamic paraventricular nucleus of depressed patients // *Psychoneuroendocrinology*. 2013. V. 38. No. 6. P. 863–870.

- Raadsheer F.C., van Heerikhuizen J.J., Lucassen P.J. *et al.* Corticotropin-releasing hormone mRNA levels in the paraventricular nucleus of patients with Alzheimer's disease and depression // *Am. J. Psychiatry*. 1995. V. 152. P. 1372–1376.
- Richardson-Jones J.W., Craige C.P., Guiard B.P. *et al.* 5-HT_{1A} autoreceptor levels determine vulnerability to stress and response to antidepressants // *Neuron*. 2010. V. 65. No. 1. P. 40–52.
- Ripke S., Wray N.R., Lewis C.M. *et al.* A mega-analysis of genome-wide association studies for major depressive disorder. Major Depressive Disorder Working Group of the Psychiatric GWAS Consortium // *Mol. Psychiatry*. 2013. V. 18. No. 4. P. 497–511.
- Risch N., Herrell R., Lehner T. *et al.* Interaction between the serotonin transporter gene (5-HTTLPR), stressful life events, and risk of depression: a meta-analysis // *JAMA*. 2009. V. 301. No. 23. P. 2462–2471.
- Rotberg B., Kronenberg S., Carmel M. *et al.* Additive effects of 5-HTTLPR (serotonin transporter) and tryptophan hydroxylase 2 G-703T gene polymorphisms on the clinical response to citalopram among children and adolescents with depression and anxiety disorders // *J. Child. Adolesc. Psychopharmacol.* 2013. V. 23. No. 2. P. 117–122.
- Samuels B.A., Leonardo E.D., Gadiant R. *et al.* Modeling treatment-resistant depression // *Neuropharmacology*. 2011. V. 61. No. 3. P. 408–413.
- Sanacora G., Treccani G., Popoli M. Towards a glutamate hypothesis of depression: an emerging frontier of neuropsychopharmacology for mood disorders // *Neuropharmacology*. 2012. V. 62. No. 1. P. 63–77.
- Sharp T., Cowen P.J. 5-HT and depression: is the glass half-full? // *Curr. Opin. Pharmacol.* 2011. V. 11. No. 1. P. 45–51.
- Shelton R.C., Claiborne J., Sidoryk-Wegrzynowicz M. *et al.* Altered expression of genes involved in inflammation and apoptosis in frontal cortex in major depression // *Mol. Psychiatry*. 2011. V. 16. No. 7. P. 751–762.
- Shishkina G.T., Kalinina T.S., Berezova I.V., Dygalo N.N. Stress-induced activation of the brainstem Bcl-xL gene expression in rats treated with fluoxetine: correlations with serotonin metabolism and depressive-like behavior // *Neuropharmacology*. 2012b. V. 62. No. 1. P. 177–183.
- Shishkina G.T., Kalinina T.S., Berezova I.V. *et al.* Resistance to the development of stress-induced behavioral despair in the forced swim test associated with elevated hippocampal Bcl-xL expression // *Behav. Brain Res.* 2010. V. 213. No. 2. P. 218–224.
- Shishkina G.T., Kalinina T.S., Dygalo N.N. Serotonergic changes produced by repeated exposure to forced swimming: correlation with behavior // *Ann. N. Y. Acad. Sci.* 2008. V. 1148. P. 148–153.
- Shishkina G.T., Kalinina T.S., Dygalo N.N. Effects of swim stress and fluoxetine on 5-HT_{1A} receptor gene expression and monoamine metabolism in the rat brain regions // *Cell Mol. Neurobiol.* 2012a. V. 32. No. 5. P. 787–794.
- Shishkina G.T., Kalinina T.S., Dygalo N.N. Up-regulation of tryptophan hydroxylase-2 mRNA in the rat brain by chronic fluoxetine treatment correlates with its antidepressant effect // *Neuroscience*. 2007. V. 150. No. 2. P. 404–412.
- Stein D.J., Daniels W.M., Savitz J., Harvey B.H. Brain-derived neurotrophic factor: the neurotrophin hypothesis of psychopathology // *CNS Spectr.* 2008. V. 13. No. 11. P. 945–949.
- Stepanichev M., Dygalo N.N., Grigoryan G. *et al.* Rodent models of depression: neurotrophic and neuroinflammatory biomarkers // *Biomed. Res. Int.* 2014; 2014: 932757.
- Uemura T., Green M., Corson T.W. *et al.* Bcl-2 SNP rs956572 associates with disrupted intracellular calcium homeostasis in bipolar I disorder // *Bipolar. Disord.* 2011. V. 13. P. 41–51.
- Uher R. Gene-environment interactions in severe mental illness // *Front. Psychiatry*. 2014. V. 5. Article 48.
- Van der Auwera S., Janowitz D., Schulz A. *et al.* Interaction among childhood trauma and functional polymorphisms in the serotonin pathway moderate the risk of depressive disorders // *Eur. Arch. Psychiatry. Clin. Neurosci.* 2014. Suppl. 1. S. 45–54.
- Wang S.S., Kamphuis W., Huitinga I. *et al.* Gene expression analysis in the human hypothalamus in depression by laser microdissection and real-time PCR: the presence of multiple receptor imbalances // *Mol. Psychiatry*. 2008. V. 13. No. 8. P. 786–799.
- Wann B.P., Bah T.M., Kaloustian S. *et al.* Behavioural signs of depression and apoptosis in the limbic system following myocardial infarction: effects of sertraline // *J. Psychopharmacol.* 2009. V. 23. No. 4. P. 451–459.
- You Z., Luo C., Zhang W. *et al.* Pro- and anti-inflammatory cytokines expression in rat's brain and spleen exposed to chronic mild stress: involvement in depression // *Behavioural Brain Res.* 2011. V. 225. No. 1. P. 135–141.
- Zhang C., Wu Z., Hong W. *et al.* Influence of BCL2 gene in major depression susceptibility and antidepressant treatment outcome // *J. Affect. Disord.* 2014. V. 155. P. 288–294.

DEPRESSION-RELATED GENE EXPRESSION IN THE BRAIN**N.N. Dygalo^{1,2}, M.Yu. Stepanichev³, N.V. Gulyaeva³, G.T. Shishkina¹**¹ Institute of Cytology and Genetics SB RAS, Novosibirsk, Russia,

e-mail: dygalo@bionet.nsc.ru;

² Novosibirsk State University, Novosibirsk, Russia;³ Institute of Higher Nervous Activity and Neurophysiology RAS,
Moscow, Russia**Summary**

Meta-analysis of genome-wide studies involving thousands of patients and healthy subjects did not reveal significant genetic associations with the major depressive disorder (Ripke *et al.*, 2013), which may be due to the heterogeneity of this disease. Obviously, to identify the genetic bases of depression, it is necessary to assess the contributions of not only alleles of individual genes, but also the set of genes that alter the activity of molecular pathways important for the manifestation of the disease. Impairments of the functions of glutamate, norepinephrine, GABA, serotonin (5-HT), and other neurotransmitters in the brain contribute to the pathology. While the impact of an individual gene of a neurotransmitter system on the pathology can be small, summation of the effects of alleles of several genes that contribute to the disease and adverse life circumstances may predispose to depression. Stress converts the genetic predisposition into psychopathology involving epigenetic regulation of gene activity. Neuroplasticity and inflammatory processes in the brain that depend on the functions of neurotrophins and interleukins contribute significantly to psychopathology. The structural integrity of the brain and viability of its cells under damaging genetic and/or environmental influences are important for predisposition of an individual to depression. Neurotrophins activate the expression of proteins, such as anti-apoptotic proteins Bcl-2 and Bcl-xL, which protect cells from death and counteract the effects of pathogenic processes damaging brain structure. Obviously, the interaction of different sets of alleles that predispose or counteract the development of pathology with environmental factors, such as stress, is responsible for individual differences in resistance to the manifestation of depression.

Key words: major depression, gene expression, brain serotonergic system, stress system, neurotrophins, interleukins, proteins of cell viability.