

Н. О. Марута, Л. О. Атраментова, О. М. Утевська, Т. В. Панько, О. Є. Семікіна, О. С. Череднякова
КЛІНІКО-ПСИХОПАТОЛОГІЧНІ, ГЕНЕАЛОГІЧНІ ТА ГЕНЕТИЧНІ ЗАКОНОМІРНОСТІ
ФОРМУВАННЯ РЕКУРЕНТНИХ ДЕПРЕСИВНИХ РОЗЛАДІВ

N. O. Maruta, L. O. Atramentova, O. M. Utevska, T. V. Panko, O. Ye. Semikina, O. S. Cherednyakova
CLINICAL-PSYCHOPATHOLOGICAL, GENEALOGICAL AND GENETIC REGULARITIES
OF FORMATION OF RECURRENT DEPRESSIVE DISORDERS

Ключові слова: рекурентні депресії, формування, генеалогічні закономірності, генетичні закономірності

Мета дослідження: аналіз клініко-психопатологічних, генеалогічних та генетичних закономірностей формування рекурентних депресивних розладів (РДР) для покращення діагностики та терапії.

Обстежено 175 хворих на РДР (основна група), що проходили стаціонарний курс лікування у відділі пограничної психіатрії ДУ «ІНПН НАМН України», до групи порівняння увійшли 46 осіб без психічних розладів. Діагноз РДР встановлений за критеріями МКХ-10.

В результаті дослідження встановлено, що механізми формування РДР визначаються поєднаним впливом клініко-генеалогічних, соціально-середовищних (факторів психічної травматизації) та індивідуально-психологічних (стресостійкості та особистісними особливостями) чинників. Залежно від ступеня важкості РДР визначена специфіка провідних психотравматичних факторів. Визначені особливості синдромальної структури РДР залежно від важкості перебігу: при легкому депресивному епізоді вірогідно переважали тривожно-фобічний та соматовегетативний синдроми; при помірному депресивному епізоді — астеничний та апатичний синдроми; при важкому депресивному епізоді — іпохондричний, астеничний та апатичний синдроми.

Встановлено, що суттєве родинне накопичення психічних розладів у родовах пацієнтів з РДР вказує на велику роль спадкових факторів у виникненні депресивних розладів.

За результатами дослідження індивідуально-психологічних особливостей, що зумовлюють стрес-протекторні властивості особистості, визначено, що хворі на РДР характеризуються наявністю виразних антивітальних тенденцій (найвиразнішими є «безпорадність», «негативний образ сьогодення та майбутнього», «самотність», тривожні румінації, а також антивітальні думки). У пацієнтів з РДР визначено низький рівень життєстійкості (ресурсів щодо подолання перешкод та компенсаторних механізмів).

Встановлено, що частота генотипів, асоційованих з підвищеною експресією Р-глікопротеїну (генотипи TT + CT), серед пацієнтів становить 68 %, а фармакогенетично значущі поліморфізми CYP2D6*4, CYP2C19*2 зумовлюють високий відсоток повільних метаболізаторів (30 % і 23 % за маркерами CYP2D6*4 і CYP2C19*2 відповідно), що вказує на важливість генетичного тестування за цими маркерами перед призначенням фармакотерапії. Виявлено, що тенденція зниження частоти генотипів, асоційованих з повільним метаболізмом антидепресантів (CYP2D6*4, CYP2C19*2) і високою експресією Р-глікопротеїну (MDR1), від важких до легких форм депресії може вказувати на вплив цих поліморфізмів на виразність симптомів.

Отримані дані треба використовувати для ретельної діагностики РДР, раннього виявлення ризику розвитку рекурентної депресії, вибору адекватної фармакотерапії з урахуванням генотипування та психотерапевтичних заходів.

Key words: recurrent depression, formation, genealogical regularities, genetic regularities

The purpose of the research: analysis of clinical-psychopathological, genealogical and genetic regularities of the formation of recurrent depressive disorders (RDD) for the improvement of diagnosis and therapy.

175 patients with RDD were examined (main group), who underwent an inpatient course of treatment in the department of borderline psychiatry of the Department of Borderline Psychiatry of the State Institute of Internal Medicine of the National Academy of Medical Sciences of Ukraine, the comparison group included 46 people without mental disorders. The diagnosis of RDD was established according to the criteria of ICD-10.

As a result of the research, it was established that the mechanisms of RDD formation are determined by the combined influence of clinical and genealogical, social and environmental (factors of mental trauma) and individual and psychological (stress resistance and personal characteristics) factors. Depending on the degree of severity of RDD, the specificity of the leading psychotraumatic factors is determined. Specific features of the syndromal structure of RDD depending on the severity of the course: with a mild depressive episode, anxiety-phobic and somatic-vegetative syndromes probably prevailed; with a moderate depressive episode — asthenic and apathetic syndromes; with a severe depressive episode — hypochondriac syndrome, asthenic and apathetic syndromes.

It was established that a significant family accumulation of mental disorders in the pedigrees of patients with ADHD indicates a high role of hereditary factors in the occurrence of depressive disorders.

According to the results of the study of individual and psychological features that determine the stress-protective qualities of the personality, it was determined that patients with RDD are characterized by: the presence of pronounced anti-vital tendencies (the most pronounced are “helplessness”, “negative image of the present and future”, “loneliness”, anxious ruminations, as well as anti-vital thoughts. Patients with RDD have a low level of vitality (resources to overcome obstacles and compensatory mechanisms).

It was established that the frequency of genotypes associated with increased expression of P-glycoprotein (TT + ST genotypes) among patients is 68 %, and pharmacogenetically significant polymorphisms CYP2D6*4, CYP2C19*2 cause a high percentage of slow metabolizers (30 % and 23 % for markers CYP2D6*4 and CYP2C19*2, respectively), which indicates the importance of genetic testing for these markers before prescribing pharmacotherapy. It was found that the tendency of decreasing the frequency of genotypes associated with slow metabolism of antidepressants (CYP2D6*4, CYP2C19*2) and high expression of P-glycoprotein (MDR1) from severe to mild forms of depression may indicate the influence of these polymorphisms on the expressiveness of symptoms.

The obtained data should be used for careful diagnosis of ADD, early detection of the risk of developing recurrent depression, selection of adequate pharmacotherapy taking into account genotyping and psychotherapeutic measures.

Депресивні розлади, зокрема й рекурентні депресивні розлади (РДР), мають велику поширеність та спостерігаються майже у 20 % населення різних країн. Наслідком депресії є зниження працездатності пацієнтів, якості життя, погіршення взаємодії з оточенням, страждання, як самих пацієнтів, так і їхніх близьких [1—3]. Відповідно до низки досліджень, в європейських країнах на депресивні розлади припадає 11—15 % від усіх років, прожитих з інвалідністю, вони посідають провідне місце серед хронічних захворювань. В США річні витрати, пов'язані з депресією, перевищують 80 млрд доларів, майже половина з них зумовлена втратою працездатності. Депресія збільшує учетверо ризик самогубства (до 70 % хворих виявляють суїцидальні тенденції, а 15 % з них здійснюють навмисне самоушкодження), а у найтяжчих пацієнтів цей показник збільшується майже у 20 разів [4—9].

Тяжкі соціально-економічні наслідки депресій зумовлені різноманітними причинами — падінням продуктивності праці, збільшенням тривалості відпусток, частими зверненнями до лікарів загальної практики, тривалими госпіталізаціями, обстеженням і лікуванням в соматичних стаціонарах, передчасною смертю через суїциди тощо. Огляд даних ринку праці Великобританії показав, що респонденти з депресією та тривогою втричі частіше відсутні на роботі. Пацієнти з депресивними розладами мають в середньому більше днів непрацездатності протягом місяця, ніж хворі з артритом, цукровим діабетом і гіпертонічною хворобою. Депресія посідає провідне місце серед інших психічних розладів за частотою втрати працездатності (17,30 %) та складнощів у виконанні широкого кола соціальних, виробничих, сімейних і особистісних функцій [10]. Особи з депресивними розладами виявляють не тільки клінічні порушення, а й порушення широкого кола міжособистісних відносин: від синовніх, батьківських, подружніх до професійних та суспільних. Депресивні симптоми негативно впливають на різні сфери життя пацієнтів — здобуття освіти, можливості кар'єрного зростання, організацію дозвілля, особистісний розвиток. Депресивні розлади підвищують ризик виникнення та ускладнення перебігу інших захворювань, підсилюють больові синдроми, що призводить до тривалішого лікування різних соматичних порушень в умовах стаціонару, погіршується прогноз перебігу соматоневрологічної патології [11; 12].

На сучасному етапі розвитку науки депресивні розлади розцінюють як патологію, до формування якої призводить взаємодія різноманітних факторів: біологічних, психологічних та соціальних.

До біологічних факторів розвитку депресії належать специфічні порушення нейрохімічних процесів (обмін нейромедіаторів: серотонін, норадреналін, ацетилхолін, гамма-аміномасляна кислота та ін.). Ці порушення так само можуть бути спадково зумовлені [13—17].

До психологічних факторів, що сприяють розвитку депресії, належать: стиль мислення, який

характеризується фіксацією на негативних сторонах життя і власній особистості, схильність бачити в негативному світлі навколишнє і своє майбутнє. Особливості спілкування в сім'ї характеризуються підвищеним рівнем критики та підвищеною конфліктністю. В суб'єктивній оцінці збільшується кількість стресогенних подій протягом життя (розлучення, алкоголізація близьких, смерть близьких); зростає соціальна ізоляція з незначною кількістю довірчих контактів, які могли б слугувати джерелом емоційної підтримки [18; 19].

До соціальних аспектів належать високий темп життя, підвищений рівень стресогенності, висока конкурентність сучасного суспільства, соціальна нестабільність — високий рівень міграції, важкі економічні умови, воєнні події, невпевненість в завтрашньому дні [20—22].

Оцінювання сукупності всього різноманіття факторів є важливим для розуміння виникнення депресивних розладів, прогнозування ризику виникнення депресивних порушень, суїцидального ризику та потрібним для вибору персоналізованої терапевтичної тактики, як фармако- так і психотерапевтичної.

Мета дослідження: аналіз клініко-психопатологічних, генеалогічних та генетичних закономірностей формування РДР для покращення діагностики та терапії.

Для досягнення мети обстежено 175 хворих на РДР, що увійшли в основну групу та проходили стаціонарний курс лікування у відділі пограничної психіатрії ДУ «ІНПН НАМН України», до групи порівняння увійшли 46 осіб без психічних розладів. Діагноз РДР встановлений за критеріями МКХ-10.

Серед 175 пацієнтів з РДР 64 були з поточним легким епізодом (ПЛЕ) (F33.0), 46 — з поточним помірним епізодом (ППЕ) (F33.1) та 65 хворих — з поточним важким епізодом (ПВЕ) (F33.2).

Методи дослідження: клініко-психопатологічний метод, з оцінкою аналізу клінічної симптоматики, оцінка психічного стану хворих та аналіз психотравматичних чинників. В межах цього методу використовували анкету для визначення соціодемографічних, анамнестичних, родинних (інформація про членів родини, їхнє місце народження, проживання, національність, етнічна належність) факторів з обробленням отриманих результатів (як кількісним, так і якісним). Клініко-психопатологічний метод був доповнений психометричною методикою: шкала Монтгомері — Асберга для оцінки рівня депресії (MADRS) [23].

Клініко-генеалогічне дослідження включало використання метода генеалогічного древа з вивченням родоводу кожного пробанда від I до IV ступеня споріднення і на глибину трьох поколінь [24].

Психодіагностичні методи: модифікований варіант методики «Антивitalність і життєстійкість (АВіЖС)» (Сагалакова О. А., Труєвцев Д. В., 2017) [25], багаторівневий особистісний опитувальник «Адаптивність» (Маклаков А. Г. та Чермянін С. В., 1993) [26], тест на стресостійкість (Щербатих В. Ю., 2006) [27],

методика діагностики соціально-психологічної адаптації К. Роджерса — Р. Даймонда [28].

Фармакогенетичний метод включав визначення генетичного поліморфізму генів, що зумовлюють метаболізм психотропних лікарських засобів [29; 30].

Оцінка клініко-психопатологічного стану пацієнтів з РДР в межах поточного епізоду дала змогу встановити провідні симптомокомплекси: у всіх 100,00 ± 0,00 % обстежених провідним був депресивний симптомокомплекс, який сполучався з іншими симптомокомплексами, як-от астенічний — (37,96 ± 4,66) % осіб, апатичний — (28,70 ± 4,35) % осіб, тривожно-фобічний — (37,96 ± 5,36) % осіб, соматовегетативний — (28,70 ± 4,35) % осіб, іпохондричний — (25,0 ± 4,16) % осіб (рис. 1).

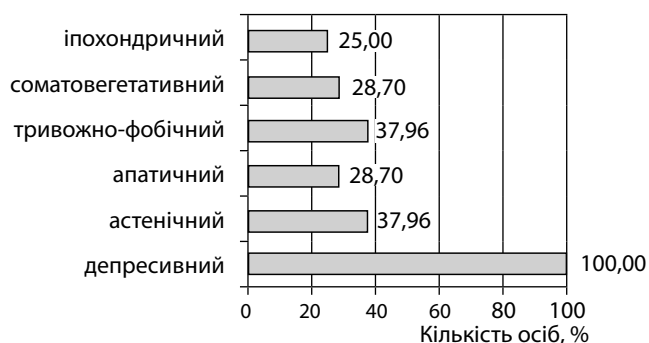


Рис. 1. Провідні симптомокомплекси у хворих на РДР

Структура депресивного симптомокомплексу у обстежених хворих на РДР включала зниження настрою, зниження зацікавленості щодо оточення та до спілкування, зниження задоволеності від речей, що раніше викликали захоплення, зниження загальної активності та ініціативи, відчуття невпевненості у собі, песимістичну оцінку майбутнього, а також порушення сну та апетиту.

Астенічний симптомокомплекс характеризувався психічною виснаженістю обстежуваних, млявістю та зниженням відчуття енергії, фізичною втомлюваністю, порушенням концентрації уваги, погіршенням пам'яті, потребою докладати зусиль під час повсякденної діяльності, зниженням продуктивності діяльності, відчуттям постійної втоми.

При апатичному симптомокомплексі спостерігалися прояви втрати змісту власних дій, які виконували радше за звичкою, а не внаслідок бажань, неспроможність приймати рішення, відсутність зацікавленості в результатах власних дій, відчуття байдужості до оточення та самого себе, зниження потреби в спілкуванні.

Тривожно-фобічний симптомокомплекс характеризувався відчуттям невмотивованої тривоги, страху, який виникав у різних ситуаціях та не відповідав суті ситуації, очікуванням можливих негативних наслідків, потребою уникати багатьох обставин, відчуттям невпевненості у собі та своїх діях, страхом погіршення власного самопочуття або смерті, наявності невиліковної хвороби та неможливості отримати медичну допомогу.

Структура соматовегетативного симптомокомплексу характеризувалася наявністю різноманітних вісцеральних проявів — кардіоваскулярних (кардіалгії, тахікардія, аритмії, коливання артеріального тиску), гастроінтестинальних (синдром подразнення кишкового тракту, дискінезії, абдомінальний біль), респіраторних (задишка, спазми в горлі), а також неприємними тілесними відчуттями (болю, напруги, важкості, оніміння тощо).

При іпохондричному симптомокомплексі спостерігались побоювання за стан свого здоров'я, песимістичне сприйняття уявного або реального захворювання та перебільшення його негативних наслідків, домінування уявлень про порушення роботи внутрішніх органів, про несприятливі результати лікування, негативні соціальні наслідки, безперспективність лікування.

Проведена оцінка свідчить, що у пацієнтів депресивний симптомокомплекс поєднувався не з одним, а з двома або навіть трьома іншими симптомокомплексами, що свідчить про ускладнення клінічної картини.

Для об'єктивізації оцінки клінічної структури та вираженості поточного епізоду в обстежених хворих використовували психометричну шкалу Монтомєрі — Асберга для оцінки депресії (MADRS). Оцінку проводили на перший день перебування у стаціонарі.

За шкалою MADRS встановлено, що стан більшості хворих (67,69 %) на момент оцінки відповідав важкому депресивному епізоду, помірний депресивний епізод був у 39,18 %, легкий депресивний епізод — у 14,06 % обстежених. Середнє значення балів за шкалою MADRS у групі обстежених хворих становило 33,45 балів при важкому депресивному епізоді, 19,63 балів при помірному та 28,07 балів при легкому.

Оцінка початку депресивного розладу у обстежених пацієнтів виявила, що суттєвим провокаційним чинником розвитку РДР була наявність факторів психічної травматизації, серед яких найбільшого значення набувають соціальні чинники. Зокрема, 51,43 % обстежених хворих під час опитування пов'язували розвиток поточного депресивного епізоду (ДЕ) безпосередньо з впливом дії психогенних чинників. Водночас варто зауважити, що ця категорія осіб належала переважно до вікових груп після 50 років (78,23 % осіб) і налічувала від трьох до п'яти депресивних епізодів в анамнезі (69,71 % осіб). Певні відмінності простежувалися і у самій структурі факторів психічної травматизації залежно від важкості поточного ДЕ (табл. 1).

Зокрема, за даними таблиці 1, в структурі виявлених у обстежених основної групи факторів психічної травматизації переважали такі, що пов'язані зі здоров'ям (40,57 %), соціально-психологічні (48,57 %), зокрема, «невпевненість в завтрашньому дні» (страх погіршення соціально-економічного стану в майбутньому / зміни умов життя загалом, інформація ЗМІ), та сімейними проблемами (36,00 %), зокрема, погіршення/незадоволеність матеріально-побутовим станом, погіршення/втрата соціального статусу.

Таблиця 1. Структура провокаційних факторів психічної травматизації у хворих на РДР (% ± т %)

Показник, що вивчали (Фактор психічної травматизації)	Основна група				Група порівняння (n = 46)
	Всього (n = 175)	ПЛЕ (n = 64)	ППЕ (n = 46)	ПВЕ (n = 65)	
Пов'язаний зі здоров'ям власним / близького оточення	40,57 ± 3,71	14,06 ± 4,38 (p < 0,001)*	39,18 ± 7,28 (p < 0,001)**	67,69 ± 5,85 (p < 0,05)***	15,21 ± 3,11
Пов'язаний з сімейними/особистісними стосунками	36,00 ± 3,62	23,44 ± 5,34 (p < 0,001)*	50,00 ± 7,45 (p < 0,21)	38,46 ± 6,08 (p < 0,42)	21,73 ± 4,27
Пов'язаний з професійною діяльністю	28,00 ± 3,39	42,18 ± 6,22 (p < 0,001)*	21,73 ± 6,15 (p < 0,001)**	18,46 ± 4,85 (p < 0,79)	19,56 ± 3,90
Соціально-економічний	22,85 ± 3,17	29,68 ± 5,76 (p < 0,92)*	26,08 ± 6,55 p < 0,05	13,84 ± 4,32 (p < 0,44)	10,86 ± 2,28
Соціально-психологічний	48,57 ± 3,77	59,70 ± 7,31 (p < 0,001)	65,21 ± 7,10 (p < 0,5)	26,15 ± 5,49 (p < 0,001)***	32,60 ± 5,95

Примітка. Відмінності між групами (p): * — при порівнянні ПЛЕ з ППЕ, ** — при порівнянні ПЛЕ з ПВЕ, *** — при порівнянні ППЕ з ПВЕ

В групі порівняння також спостерігалось переважання соціально-психологічних (32,60 %) та пов'язаних з сімейними/особистісними стосунками факторів психічної травматизації (21,73 %).

Встановлена певна відмінність характеру факторів психічної травматизації залежно від вираженості поточного епізоду. Зокрема, при поточному легкому епізоді переважали фактори психічної травматизації, пов'язані з професійною діяльністю — 42,18 % (зокрема, звільнення / втрата роботи, напруженість/нерегулярність у навантаженнях) та соціально-економічні — 29,68 % (зокрема, погіршення/незадоволеність матеріально-побутовим станом, погіршення/втрата соціального статусу) чинники. При поточному помірному ДЕ переважали соціально-психологічні — 65,21 % («невпевненість в завтрашньому дні»: страх погіршення соціально-економічного стану в майбутньому / зміни умов життя загалом, інформація ЗМІ) та пов'язані з сімейними або особистісними стосунками — 50,00 % (розлучення, конфлікти подружжя, відсутність емоційної підтримки) фактори психічної травматизації. При поточному важкому ДЕ переважали пов'язані зі здоров'ям, переважно власним, — 67,69 % та пов'язані з сімейними або особистісними стосунками — 38,46 % (зокрема, розлучення, конфлікти подружжя, відсутність емоційної підтримки) чинники.

Оцінка частоти психічних та поведінкових розладів і соматичних захворювань у родовах хворих основної групи проти відповідних частот в осіб групи порівняння дала змогу виявити, що серед родичів пацієнтів основної групи, порівняно з родичами осіб групи порівняння, спостерігалось статистично значуще переважання осіб, що мали психічні розлади. Відсоток осіб, що перебувають на психіатричному обліку (18,00 %, ДІ: 14,5—22,1), був у 15 разів вищим, ніж у групі порівняння (p < 0,05). Серед них осіб з депресією (33,00 %, ДІ: 28,5—37,8) — у 7,3 раза більше, суїцидів (7,90 %, ДІ: 5,6—11,0) — у 4,2 раза більше (p < 0,05), випадків алкогольної залежності (25,60 %, ДІ: 21,6—30,2) — у 1,8 раза більше (p < 0,05), ніж у групі порівняння (p < 0,05).

Отриманий генеалогічний аналіз показав суттєве родинне накопичення психічних розладів у родовах пацієнтів з рекурентною депресією, що свідчить про значущість генетичного складника у виникненні клінічних форм цього порушення.

Важливим аспектом у вивченні формування РДР є оцінка психопатологічних особливостей пацієнтів.

З огляду на значущість факторів психічної травматизації в виникненні РДР, проведено оцінювання рівня стресостійкості та особливостей особистісного реагування на стрес у обстежених хворих.

За допомогою методики «Антивitalність і життєстійкість (АВіЖС)» проведено аналіз психологічних складників антивitalної поведінки та стримуючих факторів (життєстійкості).

Встановлено, що загальний рівень виразності антивitalних тенденцій (переживання, думки та дії) у хворих на РДР дорівнював середньому рівню ((4,14 ± 0,63) стенов), у здорових осіб відповідав низькому рівню ((3,23 ± 0,56) стенов). В структурі параметрів антивitalності у хворих на РДР найвиразнішими були антивitalні переживання, зокрема безпорадність ((5,80 ± 0,76) стенов) та негативний образ сьогодення та майбутнього ((5,63 ± 0,65) стенов), рівень яких був достовірно вищим, ніж у здорових — (3,75 ± 0,52) стенов та (3,76 ± 0,61) стенов, відповідно, при p ≤ 0,05. Також достовірно вищими у хворих на РДР були параметри антивitalної поведінки: «самотність» ((5,34 ± 0,62) стенов) та тривожні румінації ((5,10 ± 0,66) стенов), а також антивitalні думки (4,17 ± 0,54) стени, порівняно зі здоровими ((3,75 ± 0,52) стени; (3,76 ± 0,61) стенов; (3,60 ± 0,53) стенов; (3,10 ± 0,47) стенов та (2,45 ± 0,38) стенов, відповідно, при p ≤ 0,05).

Під час оцінювання параметра життєстійкості, що визначає фактори, які стримують антивitalні тенденції, та виявляє компенсаторні механізми особистості, ресурси подолання важких життєвих ситуацій, отримані дані за загальним рівнем у пацієнтів з РДР — (3,90 ± 0,51) стенов та за всіма іншими шкалами, що достовірно нижче, ніж у здорових

(загальний рівень життєстійкості яких становив $(5,55 \pm 0,64)$ стени. Особливо низькими та достовірно нижчими ніж у здорових, у хворих на РДР виявлялись показники за шкалами «саморегуляція/планування» ($3,40 \pm 0,45$ стени), «позитивний образ майбутнього» ($3,60 \pm 0,50$ стени) та «задоволеність життям» ($3,70 \pm 0,53$ стени), при $p \leq 0,05$ порівняно зі здоровими ($5,50 \pm 0,62$ стени); $(5,73 \pm 0,67)$ стени) та $(5,60 \pm 0,63)$ стени, відповідно). Отримані дані свідчать, що ресурси щодо подолання перешкод та компенсаторні механізми хворих на РДР виявились значно зниженими та характеризувались низьким рівнем саморегуляції, неспроможністю контролювати та управляти власним настроєм та емоціями, регулювати власну активність та діяльність; незадоволеністю життям, наявністю виразного суб'єктивного дискомфорту, психічною напругою та браком позитивних емоцій; негативним сприйняттям майбутнього, песимістичністю в його прогнозах. Означені індивідуально-психологічні особливості посилюють емоційну напругу, сприяють формуванню та посиленню депресивної симптоматики.

Оцінка адаптаційних можливостей у хворих на РДР свідчить про зниження рівня особистісного адаптаційного потенціалу ($5,1 \pm 0,62$ стени), порівняно зі здоровими ($6,82 \pm 0,75$ стени). Серед характеристик особистісного потенціалу адаптації особливо зниженими у хворих на РДР та достовірно нижчими, ніж у здорових, виявлялись показники поведінкового регулювання (нервово-психічної стійкості) — $(4,45 \pm 0,57)$ стени, порівняно зі здоровими — $(7,2 \pm 0,78)$ стени, при $p \leq 0,05$. Тобто, хворі на РДР характеризувались зниженням особистісних можливостей щодо регулювання своєї взаємодії з навколишнім середовищем, проблемами з самооцінкою, нервово-психічною нестабільністю та браком відчуття надійної підтримки з боку оточення та відчуття соціального схвалення.

Аналіз особистісних, психологічних і психосоматичних складників стресостійкості здійснювали за результатами тесту на стресостійкість Щербатих В. Ю. [27]. Визначено, що хворі на РДР відрізнялися достовірно ($p \leq 0,05$) вищим рівнем динамічної чутливості до стресу ($112,50 \pm 12,56$ балів), порівняно зі здоровими ($72,6 \pm 9,42$ бали), тобто мали низький рівень стресостійкості. В структурі особистісних особливостей, що зумовлюють реагування на стрес, у хворих на РДР визначено значно вищий рівень схильності до психосоматичних реакцій ($28,7 \pm 3,45$ балів), порівняно зі здоровими ($18,5 \pm 2,36$ балів), при $p \leq 0,05$; представленість конструктивних способів реагування на стрес виявлялась значно вищою у здорових осіб ($32,6 \pm 4,32$ бали) порівняно з хворими на депресію ($23,7 \pm 3,28$ балів), при $p \leq 0,05$.

Оцінка основних тенденцій соціально-психологічної адаптації (за результатами методики К. Роджерса — Р. Даймонда) свідчить про достовірно нижчий рівень адаптації ($52,83 \pm 6,75$ балів) хворих на РДР, порівняно зі здоровими ($66,36 \pm 7,4$ балів),

тобто пацієнти з РДР проявляють відчуття більшої дезадаптованості у суспільстві.

Оцінка кореляцій між індивідуально-психологічними особливостями хворих на РДР та рівнем виразності депресивної симптоматики свідчить, що рівень важкості депресивної симптоматики прямо пов'язаний з динамічною чутливістю до стресу ($r = 0,5$), з виразністю антивітальних думок ($r = 0,46$), відчуттям самотності ($r = 0,42$), з загальним рівнем стресочутливості ($r = 0,42$), негативним сприйняттям сьогодення та майбутнього ($r = 0,38$) та відчуттям безпорадності ($r = 0,34$). Тобто, чим вищим виявлявся рівень означених індивідуально-психологічних характеристик особистості, тим вищим був рівень важкості депресивної симптоматики, і навпаки.

Рівень виразності депресивної симптоматики зворотньопропорційно корелював з показниками життєстійкості, як-от функціональна сім'я ($r = -0,54$), позитивний образ майбутнього ($r = -0,41$), соціально-психологічна підтримка ($r = -0,36$), прагнення успіху ($r = -0,35$), а також з рівнем поведінкової регуляції (нервово-психічної стійкості) ($r = -0,34$).

Ще одним важливим аспектом під час діагностики РДР є генотипування молекулярних маркерів CYP2D6*4 (rs3892097), CYP2C19*2 (rs4244285) та MDR1 (rs1045642). Для ідентифікації генотипів використаний аналіз ПЦР-ПДРФ, що включав ампліфікацію ДНК із специфічними праймерами, рестрикцію ампліфікованих фрагментів по сайтам rs3892097, rs4244285 і rs1045642, електрофоретичну детекцію результатів рестрикції. За результатами ПЦР-ПДРФ визначено генотипи пацієнтів.

Ген цитохрому CYP2D6 — фермент метаболізує більшість антидепресантів — трициклічні антидепресанти, селективні інгібітори зворотного захвату серотоніну і норадреналіну. Поліморфізм CYP2D6*4 у сайті rs3892097 (184G→A) зумовлює повільний метаболізм субстратів ізоферменту CYP2D6.

Ген цитохрому CYP2C19 — фермент метаболізує антидепресанти амітриптилін, кломіпрамін, іміпрамін, флуоксетин, сертралін, циталопрам, венлафаксин та моклобемід. Поліморфізм CYP2C19*2 у сайті rs4244285 (681G→A) зумовлює повільний метаболізм субстратів ізоферменту CYP2C19.

Ген множинної резистентності до ліків MDR1 — є трансмембранним транспортером, який бере участь у виведенні лікарських препаратів з клітин та їх всмоктуванні у шлунково-кишковому тракті. Поліморфізм MDR1 у сайті rs1045642 (3435C→T) асоційований з підвищеною експресією Р-глікопротеїну.

Поліморфізм генів дає змогу поділити людей, які приймають ліки (метаболізаторів), за особливостями фенотипу на три групи: екстенсивні (звичайні) метаболізатори — особи, для яких характерна нормальна швидкість метаболізму лікарського засобу; повільні метаболізатори — мають знижену швидкість метаболізму лікарського засобу, що зумовлює накопичення лікарських засобів у високих концентраціях та призводить до появи побічних реакцій; швидкі

метаболізатори — особи з підвищеною швидкістю метаболізму певних ліків, у яких не досягається терапевтична концентрація ліків при стандартних дозах.

Встановлено, що серед обстежених пацієнтів з РДР частота гомозиготних генотипів (AA) за поліморфізмом CYP2D6*4, що зумовлює повільний метаболізм, становила 0,067, частота гетерозигот (GA) — 0,225 (табл. 2). Розрахована частота алеля CYP2D6*4 (A) становила 0,180 (табл. 3). Виявлені частоти генотипів перебували у рівноважному стані відповідно до розподілу Гарді — Вайнберга. Частота всіх повільних метаболізаторів (GA + AA) у досліджуваній групі становила майже третину — 0,290, що вказує на важливість генетичного тестування осіб, що отримують відповідну терапію, за цим маркером. Всі дані, що наведені в таблицях 2—7, порівняно з даними населення України [31].

Таблиця 2. Частоти генотипів у сайті rs3892097 (CYP2D6*4)

Генотип	Загальна популяція* (N = 741)	Пацієнти (N = 89)	F33.0 (ПЛЕ) (N = 35)	F33.1 (ППЕ) (N = 23)	F33.2 (ПВЕ) (N = 31)
AA	0,036	0,067	0,029	0,087	0,097
GA	0,306	0,225	0,200	0,217	0,258
GG	0,658	0,708	0,771	0,696	0,645

Примітка. Тут і далі: N — обсяг вибірки, p — рівень значущості для порівняння частот генотипу серед пацієнтів з частотами серед населення України (різниця статистично значуща при $p < 0,05$), порівняння частот виконано з використанням критерію F; * — частоти наведено за опублікованими даними [31]

Таблиця 3. Частоти алелів у сайті rs3892097 (CYP2D6*4)

Алелі	Загальна популяція (N = 741)	Пацієнти (N = 89)	F33.0 (ПЛЕ) (N = 35)	F33.1 (ППЕ) (N = 23)	F33.2 (ПВЕ) (N = 31)
A	0,189	0,180	0,129	0,196	0,226
G	0,811	0,820	0,871	0,804	0,774

Також встановлено, що частотні розподіли генотипів мали певну специфічність залежно від вираженості поточного депресивного епізоду (легкий, помірний, важкий). Простежувалась тенденція зменшення частоти повільних метаболізаторів (AA і GA) від важких форм депресій до легких. Серед пацієнтів з діагнозом F33.0 спостерігалась найнижча частота генотипів AA і GA, яка у сумі становила 0,229, що було нижче за частоту в загальній популяції (див. табл. 2). Відповідно, частота нефункціонального алеля A (CYP2D6*4) теж зменшувалась від важкої до легкої форми РДР (див. табл. 3, рис. 2). Встановлені закономірності не були статистично значущими на досліджуваній вибірці (див. табл. 2, 3).

Отже, частотні розподіли генотипів і алелів за фармакологічно значущим поліморфізмом CYP2D6*4 (rs389209) у осіб з РДР відповідають розподілам в загальному населенні України. Частота повільних метаболізаторів (генотипи GA + AA) серед пацієнтів становить приблизно 30 %, що вказує на важливість

генетичного тестування за цим маркером, що відповідає за метаболізм більшості антидепресантів.

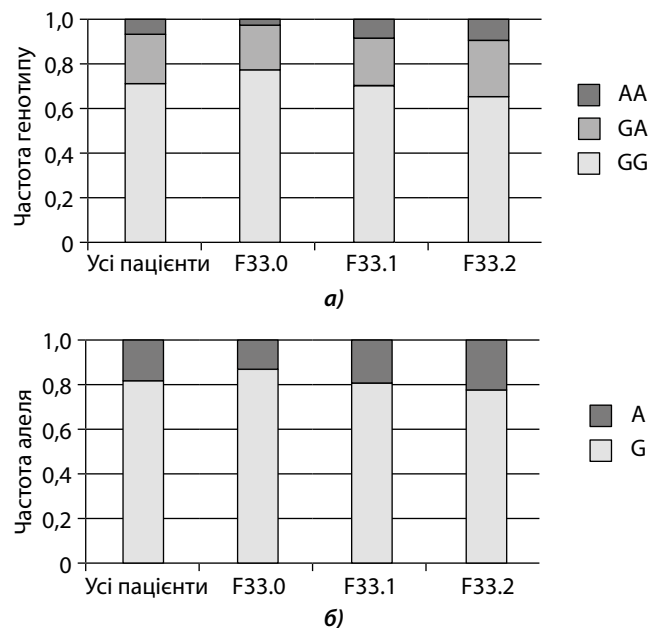


Рис. 2. Частоти генотипів (а) і алелів (б) сайту rs3892097 (CYP2D6*4) у пацієнтів з рекурентною депресією

Частота повільних метаболізаторів у групі легких форм РДР (23 %) виявляється нижчою за частоту в загальній популяції (34 %), що може вказувати на певну протективну роль поліморфізму CYP2D6*4 у розвитку депресивних порушень.

Серед обстежених пацієнтів з РДР не виявлено гомозиготних генотипів (AA) за поліморфізмом CYP2C19*2, який зумовлює повільний метаболізм. Частота гетерозигот (GA) становила 0,226 (табл. 4). Розрахована частота алеля CYP2C19*2 (A) становила 0,113 (табл. 5). Виявлені частоти генотипів перебували у рівноважному стані відповідно до розподілу Гарді — Вайнберга. Частота всіх повільних метаболізаторів (GA + AA) у досліджуваній групі становила майже чверть — 0,226, що вказує на важливість генетичного тестування осіб, що отримують відповідну терапію, за цим маркером.

Таблиця 4. Частоти генотипів у сайті rs4244285 (CYP2C19*2)

Генотипи	Загальна популяція (N = 741)	Пацієнти (N = 53)	F33.0 (ПЛЕ) (N = 16)	F33.1 (ППЕ) (N = 15)	F33.2 (ПВЕ) (N = 22)
GG	0,757	0,774	0,875	0,800	0,682
GA	0,226	0,226	0,125	0,200	0,318
AA	0,017	0,000	0,000	0,000	0,000

Таблиця 5. Частоти алелів у сайті rs4244285 (CYP2C19*2)

Алелі	Загальна популяція (N = 741)	Пацієнти (N = 53)	F33.0 (ПЛЕ) (N = 16)	F33.1 (ППЕ) (N = 15)	F33.2 (ПВЕ) (N = 22)
G	0,870	0,887	0,938	0,900	0,841
A	0,130	0,113	0,062	0,100	0,159

Розрахована частка гомозигот за алелем CYP2C19*2 — 0,017, частота гетерозигот — 0,226. У підсумку частота повільних метаболізаторів (гомозиготний і гетерозиготний генотипи разом) становить 0,243. Порівняння частот алелів і генотипів у загальній популяції з частотами серед пацієнтів з РДР не виявило статистично значущих розходжень між ними.

Частотні розподіли генотипів були специфічними для різних форм рекурентної депресії (див. рис. 2). Простежувалась тенденція зменшення частоти повільних метаболізаторів (GA) від важких форм депресій до легких. Серед пацієнтів з діагнозом F33.0 спостерігалась найнижча частота генотипів GA, яка становила 0,125, що було нижче за частоту в загальній популяції (див. табл. 4). Відповідно, частота нефункціонального алеля A (CYP2C19*2) теж зменшувалась від важкої до легкої форми РДР. Встановлені закономірності не були статистично значущими на досліджуваній вибірці.

Частота повільних метаболізаторів (генотипи GA + AA) серед пацієнтів становить приблизно 23 %, що вказує на важливість генетичного тестування за цим маркером. Частота повільних метаболізаторів у групі легких форм РДР (12,5 %) виявляється нижче частоти в загальній популяції (24,3 %), тоді як частота повільних метаболізаторів у групі важких форм РДР (31,2 %) виявляється нижче частоти в загальній популяції, що може вказувати на неоднозначний вплив поліморфізму CYP2C19*2 на розвиток депресивних симптомів.

Поліморфізм MDR1 у сайті rs1045642 (3435C→T) асоційований з підвищеною експресією Р-глікопротеїну, який є трансмембранним транспортером, бере участь у виведенні лікарських препаратів з клітин та їх всмоктуванні у шлунково-кишковому тракті та визначає біодоступність антидепресантів.

Серед пацієнтів з РДР частота гомозиготних генотипів (ТТ), що зумовлює підвищену експресію Р-глікопротеїну, становила 0,186, частота гетерозигот (СТ) — 0,490 (табл. 6). Розрахована частота алеля Т становила 0,431 (табл. 7). Виявлені частоти генотипів перебували у рівноважному стані відповідно до розподілу Гарді — Вайнберга. Частота всіх генотипів, що зумовлюють високу експресію Р-глікопротеїну (ТТ + СТ), у досліджуваній групі становила 0,676, що вказує на важливість генетичного тестування за цим маркером.

Таблиця 6. Частоти генотипів у сайті rs1045642 (MDR1)

Генотип	Загальна популяція (N = 918)	Пацієнти (N = 29)	F33.0 (ПЛЕ) (N = 12)	F33.1 (ППЕ) (N = 6)	F33.2 (ПВЕ) (N = 11)
CC	0,226	0,324	0,417	0,333	0,273
CT	0,506	0,490	0,583	0,167	0,454
TT	0,268	0,186	0,000	0,500	0,273

Таблиця 7. Частоти алелів у сайті rs1045642 (MDR1)

Алелі	Загальна популяція (N = 918)	Пацієнти (N = 29)	F33.0 (ПЛЕ) (N = 12)	F33.1 (ППЕ) (N = 6)	F33.2 (ПВЕ) (N = 11)
C	0,479	0,569	0,708	0,417	0,500
T	0,521	0,431	0,292	0,583	0,500

Порівняння частот алелів і генотипів у загальній популяції з частотами серед пацієнтів з рекурентною депресією не виявило статистично значущих розходжень між ними.

Отже, частота генотипів, асоційованих з підвищеною експресією Р-глікопротеїну (генотипи ТТ + СТ) серед пацієнтів становить приблизно 68 %, що вказує на важливість генетичного тестування за цим маркером.

Фармакогенетично значущі поліморфізми CYP2D6*4, CYP2C19*2, які контролюють метаболізм та трансмембранний транспорт антидепресантів, трапляються серед пацієнтів з РДР з істотними частотами і зумовлюють високий процент повільних метаболізаторів (30 % і 23 % за маркерами CYP2D6*4 і CYP2C19*2 відповідно) та індивідів з прискореним виведенням лікарських сполук з клітин (68 % за маркером MDR1), що вказує на важливість генетичного тестування за цими маркерами перед призначенням фармакотерапії.

Серед пацієнтів за CYP2D6*6 виявлено приблизно 30 % (генотипи GA + AA) осіб, які не можуть швидко нейтралізувати звичайну дозу ліків, внаслідок чого лікарській препарат згодом накопичується в плазмі крові і призводить до побічних ефектів (гепатотоксичність, кардіотоксичність та ін.). За CYP2C19*2 цей відсоток (генотипи GA + AA) становить приблизно 23 %.

Загалом результати демонструють істотний відсоток осіб, що можуть нестандартно реагувати на фармакотерапію. Це обґрунтовує доцільність генотипування перед призначенням ліків. Генотип MDR1 зумовлює швидке виведення ліків з клітин. Тобто, принаймні у 18,6 % пацієнтів (генотип ТТ) прийняття звичайної дози ліків не надає терапевтичного ефекту.

В результаті проведеного дослідження встановлено, що механізми формування РДР визначаються поєднаним впливом клініко-генеалогічних, соціально-середовищних (факторів психічної травматизації) та індивідуально-психологічних (стресостійкістю та особистісними особливостями) чинників. Залежно від ступеня важкості РДР визначена специфіка провідних психотравматичних факторів: при важких депресивних епізодах вірогідно переважали фактори, пов'язані зі здоров'ям; при помірних — сімейні або пов'язані з особистісними стосунками; при легких — психотравми, зумовлені професійною діяльністю та соціально-економічними чинниками.

Визначені особливості синдромальної структури РДР залежно від важкості перебігу: при легкому депресивному епізоді вірогідно ($p < 0,001$) переважали тривожно-фобічний (62,5 %) та соматовегетативний

(51,6 %) синдроми; при помірному депресивному епізоді — астенічний (43,48 %, $p < 0,05$) та апатичний (41,30 %, $p < 0,001$) синдроми, порівняно з легким епізодом; при важкому депресивному епізоді — іпохондричний синдром (29,23 %, $p < 0,55$ та $p < 0,01$ як порівняти з легким та помірним ДЕ відповідно), астенічний (49,23 %, $p < 0,83$) та апатичний (47,69 % $p < 0,44$) синдроми, порівняно з легким епізодом ДЕ.

Встановлено, що суттєве родинне накопичення психічних розладів у родовах пацієнтів з РДР вказує на велику роль спадкових факторів у виникненні депресивних розладів. Зокрема, відсоток родичів, які мали психічні розлади, був статистично вищим у родовах пацієнтів з РДР різного ступеня важкості, ніж в осіб групи порівняння. Наприклад, показники перебування на психіатричному обліку і наявності депресії у родичів перевищували показники в популяції в 6—8 разів, наявність суїцидальної поведінки — в 2,6—5 разів, схильність до алкогольної залежності — в 1,5—2 рази ($p < 0,05$).

За результатами дослідження індивідуально-психологічних особливостей, що зумовлюють стрес-протекторні властивості особистості, визначено, що хворі на РДР характеризуються наявністю різних антивітальних тенденцій (в структурі яких найвиразнішими є «безпорадність» ($5,8 \pm 0,76$ стенив), «негативний образ сьогодення та майбутнього» ($5,63 \pm 0,65$ стенив), «самотність» ($5,34 \pm 0,62$ стени), тривожні румінації ($5,1 \pm 0,66$ стенив), а також антивітальні думки ($4,17 \pm 0,54$ стени), порівняно зі здоровими ($3,75 \pm 0,52$; $3,76 \pm 0,61$; $3,6 \pm 0,53$; $3,1 \pm 0,47$ та $2,45 \pm 0,38$ стенив, відповідно, при $p \leq 0,05$).

У пацієнтів з РДР спостерігається низький рівень життєстійкості (ресурсів щодо подолання перешкод та компенсаторних механізмів), зокрема низький рівень саморегуляції ($3,4 \pm 0,45$ стенив); незадоволеність життям, наявність виразного суб'єктивного дискомфорту ($3,7 \pm 0,53$ стени), негативне сприйняття майбутнього, песимістичність в його прогнозах ($3,6 \pm 0,5$ стенив), при $p \leq 0,05$ порівняно зі здоровими ($5,5 \pm 0,62$ стени; $5,73 \pm 0,67$ та $5,6 \pm 0,63$ стени, відповідно). Для цих пацієнтів характерним є зниження рівня адаптаційних особистісних можливостей, зокрема поведінкового регулювання (нервово-психічної стійкості) ($4,45 \pm 0,57$ стенив), порівняно зі здоровими — $7,2 \pm 0,78$ стенив, при $p \leq 0,05$; високий рівень особистісної стресочутливості, зокрема через підвищену схильність до психосоматичних реакцій ($28,7 \pm 3,45$ балів), та меншу представленість конструктивних способів реагування на стрес ($23,7 \pm 3,28$ балів), порівняно з особами загальної популяції ($18,5 \pm 2,36$ та $32,6 \pm 4,32$ балів, відповідно, при $p \leq 0,05$), що визначає низький рівень їх особистісного стрес-протекторного потенціалу та особистісну уразливість щодо впливу стресорів.

Встановлено, що частота генотипів, асоційованих з підвищеною експресією Р-глікопротеїну (генотипи TT + CT), серед пацієнтів становить 68 %, а фармакогенетично значущі поліморфізми CYP2D6*4, CYP2C19*2 зумовлюють високий відсоток повільних

метаболізаторів (30 % і 23 % за маркерами CYP2D6*4 і CYP2C19*2 відповідно), що вказує на важливість генетичного тестування за цими маркерами перед призначенням фармакотерапії. Виявлено, що тенденція знижування частоти генотипів, асоційованих з повільним метаболізмом антидепресантів (CYP2D6*4, CYP2C19*2) і високою експресією Р-глікопротеїну (MDR1), від важких до легких форм депресії можуть вказувати на вплив цих поліморфізмів на виразність симптомів.

Все вищевикладене треба використовувати для ретельної діагностики РДР, раннього виявлення ризику розвитку рекурентної депресії, вибору адекватної фармакотерапії з урахуванням генотипування та психотерапевтичних заходів.

Список літератури

1. Global variation in the prevalence and incidence of major depressive disorder: A systematic review of the epidemiological literature / Ferrari, A. J., Somerville, A. J., Baxter, A. J. [et al.] // *Psychological Medicine*. 2013. Vol. 43, No. 3. P. 471—481. DOI: 10.1017/S0033291712001511.
2. World Health Organization. Depression and Other Common Mental Disorders. 2017. P. 1135—1999. URL: <https://apps.who.int/iris/bitstream/handle/10665/254610/WHO-MSD-MER-2017.2-eng.pdf>.
3. Burden of Depressive Disorders by Country, Sex, Age, and Year: Findings from the Global Burden of Disease Study 2010 / Ferrari, A. J., Charlson, F. J., Norman, R. E. [et al.] // *PLoS Medicine*. 2013. Vol. 10, No. 11. P. e1001547. DOI: 10.1371/journal.pmed.1001547.
4. Global, regional, and national incidence, prevalence, and years lived with disability for 310 diseases and injuries, 1990—2015: a systematic analysis for the Global Burden of Disease Study 2015 / Vos, T., Allen, C., Arora, M. [et al.] // *The Lancet*. 2016. Vol. 388, Issue 10053. P. 1545—1602. DOI: [https://doi.org/10.1016/S0140-6736\(16\)31678-6](https://doi.org/10.1016/S0140-6736(16)31678-6).
5. Prevalence and Incidence Studies of Mood Disorders: A Systematic Review of the Literature / Waraich, P., Goldner, E. M., Somers, J. M. [et al.] // *Canadian Journal of Psychiatry*. 2004. Vol. 49, No. 2. P. 124—138. DOI: 10.1177/070674370404900208.
6. EPA guidance on the quality of mental health services / Gaebel, W., Becker, T., Janssen, B. [et al.] // *European Psychiatry*. 2012. Vol. 27, No. 2. P. 87—113. DOI: 10.1016/j.eurpsy.2011.12.001.
7. Cross-national epidemiology of major depression and bipolar disorder / Weissman, M. M., Bland, R. C., Canino, G. J. [et al.] // *JAMA*. 1996. Vol. 276, P. 293—299. PMID: 8656541.
8. Parental major depression and the risk of depression and other mental disorders in offspring: a prospective-longitudinal community study / Lieb, R., Isensee, B., Höfler, M. [et al.] // *Arch. Gen. Psychiatry*. 2002. Vol. 59, P. 365—374. DOI: 10.1001/archpsyc.59.4.365.
9. Positive association between altitude and suicide in 2584 U.S. counties / Brenner, B., Cheng, D., Clark, S. [et al.] // *High Altitude Medicine and Biology*. 2011. Vol. 12, No. 1. P. 31—35. DOI: 10.1089/ham.2010.1058
10. Andrews, G. Prevalence, comorbidity, disability and service utilisation: Overview of the Australian National Mental Health Survey / G. Andrews, S. Henderson, W. Hall // *British Journal of Psychiatry*. 2001. Vol. 178, FEB. P. 145—153. DOI: 10.1192/bjpp.178.2.145.
11. Марута, Н. О. Клініко-психологічні особливості хворих на депресію з різним рівнем медикаментозного комплаєнсу (діагностика і корекція) / Н. О. Марута, Д. О. Жупанова // *Український вісник психоневрології*. 2016. Т. 24, вип. 1 (86). С. 5—11.

12. Рахман, Л. В. Концептуальні чинники розвитку та принципи лікування терапевтично резистентних депресій // Український вісник психоневрології. 2016. Т. 24, вип. 1 (86). С. 104—110.
13. Epigenetic regulation of the glucocorticoid receptor in human brain associates with childhood abuse / McGowan, P. O., Sasaki, A., D'Alessio, A. C. [et al.] // *Nature Neuroscience* 2009. Vol. 12 (3). P. 342—348. DOI: 10.1038/nn.2270.
14. HPA axis genetic variation, cortisol and psychosis in major depression / Schatzberg, A. F., Keller, J., Tennakoon, L. [et al.] // *Molecular Psychiatry* 2014. Vol. 19, No. 2. P. 220—227. DOI: 10.1038/mp.2013.129.
15. Association of corticotropin-releasing hormone receptor1 gene SNP and haplotype with major depression / Liu, Z., Zhu, F., Wang, G. [et al.] // *Neuroscience Letters*. 2006. Vol. 404, No. 3. P. 358—362. DOI: 10.1016/j.neulet.2006.06.016.
16. The serotonin transporter promoter variant (5-HTTLPR), stress, and depression meta-analysis revisited: evidence of genetic moderation / [Karg, K., Burmeister, M., Shedden, K., Sen, S.] // *Arch. Gen. Psychiatry*. 2011. Vol. 68, P. 444—454. DOI: 10.1001/archgenpsychiatry.2010.189.
17. Sullivan, P. F. Genetic epidemiology of major depression: review and meta-analysis / P. F. Sullivan, M. C. Neale, K. S. // *Am. J. Psychiatry*. 2000. Vol. 157, P. 1552—1562. DOI: 10.1176/appi.ajp.157.10.1552. DOI: 10.1176/appi.ajp.157.10.1552.
18. Ising, M. Genetics of stress response and stress-related disorders / M. Ising, F. Holsboer // *Dialogues in Clinical Neuroscience*. 2006. Vol. 8, No. 4. P. 433—444. DOI: 10.31887/DCNS.2006.8.4/mising.
19. 30-Year Study of 3 Generations at High Risk and Low Risk for Depression / Weissman, M. M., Berry, O. O., Warner, V. [et al.] // *JAMA Psychiatry*. 2016. Vol. 73. P. 970—977. DOI: 10.1001/jamapsychiatry.2016.1586.
20. Family-based study of AVPR1B association and interaction with stressful life events on depression and anxiety in suicide attempts / [Ben-Efraim, Y. J., Wasserman, D., Wasserman, J., Sokolowski, M.] // *Neuropsychopharmacology*. 2013. Vol. 38, P. 1504—1511. DOI: 10.1038/npp.2013.49.
21. Chen, J. The interacting effect of the BDNF Val66Met polymorphism and stressful life events on adolescent depression is not an artifact of gene-environment correlation: evidence from a longitudinal twin study / J. Chen, X. Li, M. McGue // *J. Child Psychol. Psychiatry*. 2013. Vol. 54. P. 1066—1073. DOI: 10.1111/jcpp.12099.
22. Joels, M. The neuro-symphony of stress / M. Joels, T. Z. Baram // *Nat. Rev. Neurosci.* 2009. Vol. 10. P. 459—466. DOI: 10.1038/nrn2632.
23. Montgomery S. A. A new depression scale designed to be sensitive to change / S. A. Montgomery M. Asberg // *British Journal of Psychiatry*. 134 (4): 382 — 89. DOI: 10.1192/bjp.134.4.382. PMID 444788.
24. Титоренко, К. В. Генеалогическое древо как основа жизнеспособности семьи и рода // Научно-методический электронный журнал «Концепт». 2016. Т. 11. С. 1631—1635.
25. Сагалакова О. А. Опросник «Антивитаальность и Жизнестойкость» / О. А. Сагалакова, Д. В. Труевцев // *Медицинская психология в России: электронный научный журнал*. 2017. Т. 9, № 2 (43). С. 4. URL: <http://mprj.ru>.
26. Многоуровневый личностный опросник «Адаптивность» (МЛО-АМ) / А. Г. Маклакова и С. В. Чермянина. Практическая психодиагностика. Методики и тесты: учебное пособие / ред. и сост. Райгородский Д. Я. Самара: Издательский Дом «Бахрах-М», 2006. С. 549—672.
27. Щербатых Ю. В. Психология стресса и методы коррекции. СПб.: Питер, 2006. 256 с.
28. Фетискин Н. П. Социально-психологическая диагностика развития личности и малых групп / Н. П. Фетискин, В. В. Козлов, Г. М. Мануйлов. М.: Изд-во Института психотерапии, 2002. С.193—197.
29. Daly A. K. Pharmacogenetics of the major polymorphic metabolizing enzymes// *Fundam Clin Pharmacol*. 2003; 17(1): 27—41. 219. DOI: 10.1046/j.1472-8206.2003.00119.x.
30. Lindpaintner K. Review Pharmacogenetics and pharmacogenomics in drug discovery and development: an overview// *Clin Chem Lab Med*. 2003 Apr; 41(4):3 98—410. DOI: 10.1515/CCLM.2003.063.
31. Левкович, Н. М. Характеристика генетичної структури населення України за поліморфними варіантами генів системи детоксикації ксенобіотиків / Н. М. Левкович, Н. Г. Горovenko // *Фактори експериментальної еволюції організмів*: 36. наук. пр. 2014. Т. 14. С. 208—211.

References

1. Ferrari AJ, Somerville AJ, Baxter AJ, Norman R, Patten SB, Vos T, Whiteford HA. Global variation in the prevalence and incidence of major depressive disorder: a systematic review of the epidemiological literature. *Psychol Med*. 2013 Mar;43(3):471-81. doi: 10.1017/S0033291712001511.
2. World Health Organization. *Depression and Other Common Mental Disorders*. 2017. P. 1135—1999. URL: <https://apps.who.int/iris/bitstream/handle/10665/254610/WHO-MSD-MER-2017.2-eng.pdf>.
3. Ferrari AJ, Charlson FJ, Norman RE, Patten SB, Freedman G, Murray CJ, Vos T, Whiteford HA. Burden of depressive disorders by country, sex, age, and year: findings from the global burden of disease study 2010. *PLoS Med*. 2013 Nov;10(11):e1001547. doi: 10.1371/journal.pmed.1001547.
4. GBD 2015 Disease and Injury Incidence and Prevalence Collaborators. Global, regional, and national incidence, prevalence, and years lived with disability for 310 diseases and injuries, 1990–2015: a systematic analysis for the Global Burden of Disease Study 2015. *Lancet*. 2016 Oct 8;388(10053):1545-1602. doi: 10.1016/S0140-6736(16)31678-6.
5. Waraich P, Goldner EM, Somers JM, Hsu L. Prevalence and incidence studies of mood disorders: a systematic review of the literature. *Can J Psychiatry*. 2004 Feb;49(2):124-38. doi: 10.1177/070674370404900208.
6. Gaebel W, Becker T, Janssen B, Munk-Jorgensen P, Mulsalek M, Rössler W, Sommerlad K, Tansella M, Thornicroft G, Zielasek J; European Psychiatric Association. EPHA guidance on the quality of mental health services. *Eur Psychiatry*. 2012 Feb;27(2):87-113. doi: 10.1016/j.eurpsy.2011.12.001.
7. Weissman MM, Bland RC, Canino GJ, Faravelli C, Greenwald S, Hwu HG, Joyce PR, Karam EG, Lee CK, Lellouch J, Lépine JP, Newman SC, Rubio-Stipec M, Wells JE, Wickramaratne PJ, Wittchen H, Yeh EK. Cross-national epidemiology of major depression and bipolar disorder. *JAMA*. 1996 Jul 24-31;276(4):293-9. PMID: 8656541.
8. Lieb R, Isensee B, Höfler M, Pfister H, Wittchen HU. Parental major depression and the risk of depression and other mental disorders in offspring: a prospective-longitudinal community study. *Arch Gen Psychiatry*. 2002 Apr;59(4):365-74. doi: 10.1001/archpsyc.59.4.365.
9. Brenner B, Cheng D, Clark S, Camargo CA Jr. Positive association between altitude and suicide in 2584 U.S. counties. *High Alt Med Biol*. 2011 Spring;12(1):31-5. doi: 10.1089/ham.2010.1058.
10. Andrews G, Henderson S, Hall W. Prevalence, comorbidity, disability and service utilisation. Overview of the Australian National Mental Health Survey. *Br J Psychiatry*. 2001 Feb;178:145-53. doi: 10.1192/bjp.178.2.145.
11. Maruta, N. O., Zhupanova, D. O. Kliniko-psykhoholichni osoblyvosti khvorykh na depresiiu z riznym rivnem medykatychnozho komplaiensu (diahnostyka i korektsiia). *Ukrainskyi visnyk psykhonevrolohii*. 2016. Т. 24, вып. 1 (86). С. 5—11.
12. Rakhman, L. V. Kontseptualni chynnyky rozvytku ta pryntsyipy likuvannia terapevtychno rezys-tentnykh depre-

sii. *Ukrainskyi visnyk psikhonevrolohii*. 2016. T. 24, No. 1 (86). S. 104–110.

13. McGowan PO, Sasaki A, D'Alessio AC, Dymov S, Labonté B, Szyf M, Turecki G, Meaney MJ. Epigenetic regulation of the glucocorticoid receptor in human brain associates with childhood abuse. *Nat Neurosci*. 2009 Mar;12(3):342-8. doi: 10.1038/nn.2270.

14. Schatzberg AF, Keller J, Tennakoon L, Lembke A, Williams G, Kraemer FB, Sarginson JE, Lazzaroni LC, Murphy GM. HPA axis genetic variation, cortisol and psychosis in major depression. *Mol Psychiatry*. 2014 Feb;19(2):220-7. doi: 10.1038/mp.2013.129.

15. Liu Z, Zhu F, Wang G, Xiao Z, Wang H, Tang J, Wang X, Qiu D, Liu W, Cao Z, Li W. Association of corticotropin-releasing hormone receptor1 gene SNP and haplotype with major depression. *Neurosci Lett*. 2006 Sep 1;404(3):358-62. doi: 10.1016/j.neulet.2006.06.016.

16. 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 May;68(5):444-54. doi: 10.1001/archgenpsychiatry.2010.189.

17. Sullivan PF, Neale MC, Kendler KS. Genetic epidemiology of major depression: review and meta-analysis. *Am J Psychiatry*. 2000 Oct;157(10):1552-62. doi: 10.1176/appi.ajp.157.10.1552.

18. Ising M, Holsboer F. Genetics of stress response and stress-related disorders. *Dialogues Clin Neurosci*. 2006;8(4):433-44. doi: 10.31887/DCNS.2006.8.4/mising.

19. Weissman MM, Berry OO, Warner V, Gameroff MJ, Skipper J, Talati A, Pilowsky DJ, Wickramaratne P. A 30-Year Study of 3 Generations at High Risk and Low Risk for Depression. *JAMA Psychiatry*. 2016 Sep 1;73(9):970-7. doi: 10.1001/jama-psychiatry.2016.1586.

20. Ben-Efraim YJ, Wasserman D, Wasserman J, Sokolowski M. Family-based study of AVPR1B association and interaction with stressful life events on depression and anxiety in suicide attempts. *Neuropsychopharmacology*. 2013 Jul;38(8):1504-11. doi: 10.1038/npp.2013.49.

21. Chen J, Li X, McGue M. The interacting effect of the BDNF Val66Met polymorphism and stressful life events on adolescent depression is not an artifact of gene-environment correlation: evidence from a longitudinal twin study. *J Child Psychol Psychiatry*. 2013 Oct;54(10):1066-73. doi: 10.1111/jcpp.12099.

22. Joëls M, Baram TZ. The neuro-symphony of stress. *Nat Rev Neurosci*. 2009 Jun;10(6):459-66. doi: 10.1038/nrn2632.

23. Montgomery SA, Asberg M. A new depression scale designed to be sensitive to change. *Br J Psychiatry*. 1979 Apr;134:382-9. doi: 10.1192/bjp.134.4.382.

24. Titorenko, K. V. Genealogicheskoe drevo kak osnova zhiznesposobnosti sem'i i roda. *Nauchno-metodicheskij e'lektronnyj zhurnal "Koncept"*. 2016. T. 11. S. 1631–1635.

25. Sagalakova O.A., Truevcev D.V. Oprosnik "Antivital'nost' i Zhiznestojkost'". *Medicinskaya psixologiya v Rossii: e'lektronnyj nauchnyj zhurnal*. 2017. T. 9, № 2 (43). C. 4. URL: <http://mprj.ru>.

26. Mnogourovnevyy'j lichnostny'j oprosnik "Adaptivnost'" (MLO-AM) A. G. Maklakova i S. V. Chermyanina. *Prakticheskaya psixodiagnostika. Metodiki i testy'*: uchebnoe posobie / red. i sost. Rajgorodskij D. YA. Samara: Izdatel'skij Dom Baxrax-M, 2006. S. 549—672.

27. Shherbaty'x YU. V. *Psixologiya stressa i metody' korrekcii*. SPb. : Piter, 2006. 256 s.

28. Fetiskin N.P., Kozlov V. V., Manujlov G. M. *Social'no-psixologicheskaya diagnostika razvitiya lichnosti i maly'x grupp*. M. : IZD-VO Institutu psixoterapii, 2002. C.193—197.

29. Daly AK. Pharmacogenetics of the major polymorphic metabolizing enzymes. *Fundam Clin Pharmacol*. 2003;17(1):27–41.

219. Daly AK. Pharmacogenetics of the major polymorphic metabolizing enzymes. *Fundam Clin Pharmacol*. 2003 Feb;17(1):27–41. doi: 10.1046/j.1472-8206.2003.00119.x.

30. Lindpaintner K. Pharmacogenetics and pharmacogenomics in drug discovery and development: an overview. *Clin Chem Lab Med*. 2003 Apr;41(4):398-410. doi: 10.1515/CCLM.2003.063.

31. Levkovych, N. M., Horovenko, N. H. Kharakterystyka henetychnoi struktury naselennia Ukrainy za polimorfnyu variantamy heniv systemy detoksykatsii ksenobiotyktiv. *Faktoy eksperymentalnoi evoliutsii orhanizmiv : zb. nauk. pr.* 2014.T. 14. S. 208—211.

Надійшла до редакції 12.09.2022

Відомості про авторів:

МАРУТА Наталія Олександрівна, доктор медичних наук, професор, заступник директора з науково-дослідної роботи Державної установи «Інститут неврології, психіатрії та наркології Національної академії медичних наук України» (ДУ «ІНПН НАМН України»), м. Харків, Україна; e-mail: mscience@ukr.net

АТРАМЕНТОВА Любов Олексіївна, доктор біологічних наук, професор, завідувачка кафедри генетики та цитології Харківського національного університету імені В. Н. Каразіна (ХНУ ім. В. Н. Каразіна), м. Харків, Україна; e-mail: lubov.atramentova@gmail.com

УТЕВСЬКА Ольга Михайлівна, доктор біологічних наук, професор, доцент кафедри генетики та цитології ХНУ ім. В. Н. Каразіна, Харків, Україна; e-mail: outevsk@gmail.com

ПАНЬКО Тамара Василівна, кандидат медичних наук, провідний науковий співробітник відділу пограничної психіатрії ДУ «ІНПН НАМН України», м. Харків, Україна; e-mail: tamarapanko@ukr.net

СЕМІКІНА Олена Євгенівна, кандидат медичних наук, провідний науковий співробітник відділу пограничної психіатрії ДУ «ІНПН НАМН України», Харків, Україна

ЧЕРЕДНЯКОВА Олена Сергіївна, лікар-психолог відділу пограничної психіатрії ДУ «ІНПН НАМН України», Харків, Україна; e-mail: cherednyakova@ukr.net

Information about authors:

MARUTA Nataliya, Doctor of Medical Sciences, Professor, Deputy Director on Scientific Work of the State Institution "Institute of Neurology, Psychiatry and Narcology of the National Academy of Medical Science of Ukraine" ("INPN of the NAMS of Ukraine" SI), Kharkiv, Ukraine; e-mail: mscience@ukr.net

ATRAMENTOVA Lyubov, Doctor of Biological Sciences, Professor, Head of the Department of Genetics and Cytology of the V. N. Karazin's Kharkiv National University (V. N. Karazin's KhNU), Kharkiv, Ukraine; e-mail: lubov.atramentova@gmail.com

UTEVSKA Olha, Doctor of Biological Sciences, Professor, Associate Professor of the Department of Genetics and Cytology of V. N. Karazin's KhNU, Kharkiv, e-mail: outevsk@gmail.com

PANKO Tamara, MD, PhD, Leading Researcher of the Department of Borderline Psychiatry of the "INPN of the NAMS of Ukraine" SI, Kharkiv, Ukraine; e-mail: tamarapanko@ukr.net

SEMIKINA Olena, MD, PhD, Leading Researcher of the Department of Borderline Psychiatry of the "INPN of the NAMS of Ukraine" SI, Kharkiv, Ukraine

CHEREDNYAKOVA Olena, Physician-psychologist of the Department of Borderline Psychiatry of the "INPN of the NAMS of Ukraine" SI, Kharkiv, Ukraine; email: cherednyakova@ukr.net