

Є. М. Денисов

**ГЕНЕТИЧНІ БІОМАРКЕРИ СТРЕС-АСОЦІЙОВАНИХ ТРИВОЖНИХ
ТА ДЕПРЕСИВНИХ РОЗЛАДІВ: РОЛЬ НЕЙРОЗАПАЛЕННЯ ТА НЕЙРОПЛАСТИЧНОСТІ**

Ye. M. Denysov

**GENETIC BIOMARKERS OF STRESS-RELATED ANXIETY AND DEPRESSIVE DISORDERS: THE ROLE
OF NEUROINFLAMMATION AND NEUROPLASTICITY**

Ключові слова: тривожно-депресивні розлади, генетичні біомаркери, поліморфізм, нейрозапалення, нейропластичність, гіпоталамо-гіпофізарно-наднирникова вісь, стресова вразливість, персоналізована психіатрія

Keywords: anxiety-depressive disorders, genetic biomarkers, polymorphism, neuroinflammation, neuroplasticity, hypothalamic-pituitary-adrenal axis, stress vulnerability, personalized psychiatry

Стрес-асоційовані тривожно-депресивні розлади (ТДР) посідають провідне місце серед психічних порушень в Україні, особливо в умовах зростання рівня травматичного стресу, пов'язаного з воєнними подіями, соціальною нестабільністю та тривалими психологічними навантаженнями. Метою роботи було визначення провідних генетичних біомаркерів стрес-асоційованих ТДР, зокрема нейрозапалення та нейропластичності, та встановлення взаємозв'язку із тяжкістю психопатологічних симптомів.

Дослідження проведено на базі центру anti-aging медицини, активного довголіття та якості життя «Клініка Святого Даміана Цілителя» (м. Київ, Україна), де було обстежено 70 пацієнтів віком 18—60 років із клінічними ознаками тривоги та депресії. Для верифікації ТДР використані шкали оцінки тривоги (GAD-7) та депресії (PHQ-9). Генотипування поліморфізмів проводили методом полімеразної ланцюгової реакції. Проаналізовано основні гени нейрозапалення: С-реактивний протеїн (CRP), інтерлейкін-1α (IL-1α), інтерлейкін-1β (IL-1β), інтерлейкін-6 (IL-6), фактор некрозу пухлини (TNF-α), нейротрофічний фактор (BDNF). Статистична обробка включала описову статистику, кореляційний та регресійний аналіз.

Встановлено, що стрес-асоційовані ТДР мають полігенну природу та характеризуються поєднаними механізмами нейрозапалення, та зниженням нейропластичності. У 71,4 % пацієнтів виявлено підвищену активність прозапальних цитокінів (IL-1α, IL-1β, IL-6, TNF-α, CRP), що є маркером «запального підтипу» ТДР. Носійство Met-алеля BDNF Val66Met у 53 % пацієнтів пов'язувалося зі зниженням рівня нейропластичності.

Отже, генетичні поліморфізми, що визначають механізми нейрозапалення та нейропластичності, виступають головними молекулярними біомаркерами стрес-асоційованих ТДР. Вони значною мірою зумовлюють індивідуальну вразливість до формування ТДР і визначають вираженість психопатологічних симптомів. Ідентифікація генетичних варіантів відкриває перспективи персоналізованої діагностики та індивідуалізації психофармакотерапії.

Stress-related anxiety and depressive disorders (ADD) represent a major public health concern in Ukraine, especially amid growing exposure to traumatic stress associated with military conflict, social instability, and sustained psychological strain. The aim of this study was to identify key genetic biomarkers of stress-related ADD, specifically markers of neuroinflammation and neuroplasticity and to determine their association with the severity of psychopathological symptoms.

The investigation was carried out at an anti-aging medicine center (Kyiv, Ukraine), where 70 patients aged 18–60 years with clinically significant anxiety-depressive symptoms were examined. To verify the presence of ADD, we used by Generalized Anxiety Disorder scale (GAD-7) and by Patient Health Questionnaire (PHQ-9). Genotyping of single-nucleotide polymorphisms was performed using polymerase chain reaction. The analysis included key genes involved in neuroinflammation: C-reactive protein (CRP), interleukin-1α (IL-1α), interleukin-1β (IL-1β), interleukin-6 (IL-6), tumor necrosis factor-α (TNF-α) and the brain-derived neurotrophic factor (BDNF). Statistical processing included descriptive statistics, correlation, and linear regression analysis.

The results showed that stress-related ADD have a polygenic nature and are characterized by combined mechanisms of neuroinflammation and reduced neuroplasticity. Elevated activity of pro-inflammatory cytokines (IL-1α, IL-1β, IL-6, TNF-α, CRP) was identified in 71.4 % of patients, indicating the presence of an "inflammatory subtype" of ADD. The presence of the Met-allele of BDNF Val66Met in 53 % of patients was associated with reduced neuroplasticity.

Thus, genetic polymorphisms that determine mechanisms of neuroinflammation and neuroplasticity serve as key molecular biomarkers of stress-related ADD. They substantially contribute to individual vulnerability to these conditions and influence the severity of psychopathological symptoms. Identification of genetic variants opens prospects for personalized diagnostics and individualized psychopharmacotherapy.

Стрес-асоційовані тривожно-депресивні розлади є одною з найпоширеніших патологій серед психічних порушень сучасності та становлять суттєвий тягар для системи охорони здоров'я [1]. В Україні

їхня актуальність суттєво підвищилася у зв'язку з тривалими воєнними подіями, масовою травматизацією населення, вимушеними переміщеннями, соціальною нестабільністю та хронічним психологічним перенавантаженням [2]. За оцінками міжнародних та національних епідеміологічних

досліджень, частота симптомів тривоги, депресії, розладів адаптації та посттравматичного стресового розладу (ПТСР) серед населення України перевищує показники більшості європейських країн, що зумовлює доцільність поглибленого вивчення біологічних механізмів їх формування [3; 4].

Традиційні клінічні підходи не завжди дають змогу точно встановити індивідуальну вразливість до розвитку тривожно-депресивних симптомів, а також передбачити їх перебіг і відповідь на лікування [5]. У цьому контексті важливу роль відіграє пошук надійних біологічних маркерів, здатних відображати нейробіологічні механізми стресової реактивності.

Сучасні дослідження свідчать, що стрес-асоційовані розлади мають полігенну природу, тобто є результатом взаємодії процесів нейрозапалення, дисфункції гіпоталамо-гіпофізарно-наднирникової осі, порушення нейропластичності, зміни серотонін-ергічної, дофамінергічної та окситоцинергічної нейротрансмісії [6—9].

Деякі світові дослідження демонструють, що підвищені рівні С-реактивного протеїну (CRP) та прозапальних цитокінів (IL-1 β , IL-6, TNF- α) пов'язані з підвищеною вразливістю до стресу, більшим ризиком розвитку депресії та ПТСР, тяжчим клінічним перебігом, а також з терапевтичною резистентністю до антидепресантів та біологічних методів лікування стрес-асоційованих розладів [10—12].

Значну увагу в процесі вивчення стрес-асоційованих психічних розладів зосереджено на поліморфізмі та експресії генів, які визначають функціонування систем нейропластичності, нейромедіаторної та гормональної регуляції, зокрема гена нейротрофічного фактору мозку (BDNF), гена-модулятора глюкокортикоїдного рецептора (FKBP5), гена окситоцинових рецепторів (OXTR), транспортера серотоніну (SLC6A4) та ферменту катехол-О-метилтрансферази (COMT). Згідно з даними низки досліджень, ці гени відіграють важливу роль у формуванні вразливості до стресу, розвитку посттравматичних та адаптаційних розладів, а також тривожно-депресивних станів [13; 14].

Поліморфізм BDNF Val66Met є одним із найбільш вивчених генетичних варіантів, пов'язаних із нейропластичністю та стресовою вразливістю. Згідно з даними молекулярних і клінічних досліджень, цей поліморфізм знижує вивільнення нейротрофічного фактору у гіпокампі та префронтальній корі головного мозку та порушує синаптичну пластичність, що створює умови для підвищеної чутливості до стресу та психологічних навантажень [15]. Носії Met-алеля демонструють зменшений об'єм гіпокампа та гірші результати у завданнях, що залежать від гіпокампальної функції, проти осіб з генотипом Val/Val [16]. Встановлено також, що варіант Val66Met модулює індивідуальну реакцію на стрес зміною нейротрофічної підтримки в кортико-лімбічних нейрональних контурах [17] та пов'язаний із підвищенням вразливості до депресії та тривоги,

особливо серед осіб, які зазнали травматичного досвіду в дитинстві [18]. Носії Met-алеля, які пережили ранні несприятливі події, мають вищі показники стрес-індукованої психопатології, ніж гомозиготи Val [19]. На молекулярному рівні Met-алель порушує внутрішньоклітинне транспортування та пакування BDNF у секреторні везикули, що знижує його вивільнення під час нейрональної активації [20]. Функціонально це проявляється у змінній префронтальній взаємодії та зниженій ефективності емоційної регуляції під впливом стресу. Крім того, поліморфізм Val66Met впливає на відповідь на антидепресантну терапію, і носіям Met-алеля притаманний менш виражений терапевтичний ефект [21].

Показано також, що Val66Met модулює ризик розвитку ПТСР: особи з Met-алелем демонструють більшу тяжкість посттравматичних симптомів після впливу травми [22]. Загалом сукупність даних свідчить, що BDNF Val66Met є критичним біомаркером нейропластичності та стресової вразливості і відіграє важливу роль у патогенезі тривожно-депресивних і посттравматичних розладів.

Актуальність проведення дослідження зумовлена тим, що, попри високий рівень поширеності стрес-асоційованих тривожних та депресивних розладів, вітчизняних даних щодо генетичних біомаркерів цих станів практично немає. В Україні до сьогодні не проводилися системні дослідження, що одночасно інтегрують нейробіологічні, генетичні, епігенетичні та метаболічні чинники формування стрес-асоційованих психічних розладів. Невивченими залишаються і генетично детерміновані відмінності у клінічних фенотипах стрес-асоційованих розладів, їхній взаємозв'язок із тяжкістю тривожно-депресивної симптоматики, коморбідністю та резистентністю до лікування.

Метою роботи було визначення провідних генетичних біомаркерів стрес-асоційованих тривожно-депресивних розладів та оцінка впливу поліморфізму генів нейрозапалення й нейропластичності на клініко-психопатологічні особливості, варіабельність та перебіг тривожно-депресивних розладів.

Дослідження мало відкритий, поперечний та описово-аналітичний характер і було проведене на базі Центру anti-aging медицини (м. Київ, Україна) в межах пілотного проєкту, спрямованого на вивчення генетичних детермінант стрес-асоційованих тривожно-депресивних розладів в українській популяції. В обстеження було залучено 70 пацієнтів віком від 18 до 60 років (58,6 % жінок та 41,4 % чоловіків) із клінічно підтвердженими тривожно-депресивними розладами відповідно до критеріїв МКХ-10, після отримання від пацієнтів письмової форми інформованої згоди. Дослідження проведено із дотриманням принципів біоетики, згідно з Гельсінською декларацією «Етичні принципи медичних досліджень за участю людей», розробленою Всесвітньою медичною асоціацією, «Загальною декларацією про біоетику та права людини» (ЮНЕСКО). Середній вік обстежених становив $32,1 \pm 10,8$ років. Відповідно до МКХ-10,

у 30 пацієнтів (42,8 %) був генералізований тривожний розлад (F41.1), у 24 (34,3 %) — змішаний тривожно-депресивний розлад (F41.2), у 11 осіб (15,7 %) — розлад адаптації (F43.1) з тривожно-депресивними симптомами, і тільки у 5 пацієнтів (7,2 %) — помірний депресивний епізод (F32.1).

В роботі застосовували клініко-лабораторні, молекулярно-генетичні, клініко-психопатологічні, психодіагностичні та статистичні методи досліджування.

Визначення рівня тривоги здійснювали за допомогою шкали GAD-7 (Generalized Anxiety Disorder-7) [23]. Визначення рівня депресії проводили за допомогою шкали PHQ-9 (Patient Health Questionnaire-9) [24].

Збір біоматеріалів капілярної крові здійснювали за допомогою пункції пальця стерильним ланцетом, після чого кілька крапель наносили на спеціальний фільтрувальний пакет (метод висушеної краплі крові) та транспортували зразки до акредитованої лабораторії Nordic Laboratories (Данія) для проведення молекулярно-генетичного аналізу одонуклеотидних поліморфізмів.

Генотипування одонуклеотидних поліморфізмів проводили методом полімеразної ланцюгової реакції з наступною флуоресцентною детекцією алель-

специфічних варіантів. Аналізували гени регуляції настрою (панель Mood), зокрема поліморфізм рівня нейрозапалення (CRP, IL-1, IL-6, TNF- α) та нейропластичності BDNF Val66Met).

Статистичне оброблення даних здійснювали із застосуванням методів описової статистики, кореляційного аналізу та лінійної регресії. Такий підхід дав змогу кількісно оцінити внесок окремих генетичних поліморфізмів у варіабельність тривожно-депресивної симптоматики.

У процесі дослідження проаналізовано частоти генотипів низки поліморфізмів генів, що регулюють головні компоненти нейрозапалення, зокрема С-реактивного протеїну (CRP), трьох варіантів інтерлейкіну (IL-1 α , IL-1 β , IL-6) і фактору некрозу пухлини- α (TNF- α). Метою цього аналізу було оцінити потенційний внесок зазначених генетичних варіантів у формування стрес-асоційованих тривожно-депресивних розладів. Отримані результати свідчили про суттєву гетерогенність запальних генетичних профілів у вибірці та підтвердили наявність виразного «запального кластера» генетичної вразливості, притаманного частині пацієнтів зі стрес-індукованими афективними порушеннями (табл. 1).

Таблиця 1. Розподіл поліморфізмів генів нейрозапалення та їх клінічне значення

Поліморфізм	Генотип	Частка		Клінічне значення
		абс.	%	
CRP rs1205	GG	42	60	Підвищена експресія CRP, активація прозапальних цитокінів, дисрегуляція гіпоталамо-гіпофізарно-наднирничкової осі, зниження моноамінергічної передачі
	GA	24	34,3	Помірна запальна активність, підвищена реактивність до стресу
	AA	4	5,7	Низька запальна активність, краща відповідь на лікування
IL-1 β rs1143634	CC	31	44,3	Нормальна запальна реактивність
	CT	1	1,4	Помірне підвищення запальної активності
	TT	38	54,3	Висока експресія IL-1 β , схильність до тривоги, депресії, ангедонія, формування розладів адаптації
IL-1 β rs16944	AA	3	4,4	Нормальна реактивність
	GA	30	42,8	Помірне підвищення запалення
	GG	37	52,8	Висока експресія IL-1 β , схильність до депресії та тривоги
IL-1 α rs180587	CC	29	41,4	Нормальна реактивність
	CT	6	8,6	Помірне підвищення рівня запалення
	TT	35	50	Висока експресія IL-1 α , схильність до тривоги, ангедонія
IL-1 α rs17561	GG	31	44,3	Нормальна реактивність
	GT	4	5,7	Помірне підвищення запалення.
	TT	35	50	Запальний тип депресії. Висока експресія IL-1 α
IL-6 rs1800795	GG	13	18,6	Низька експресія IL-6
	GC	—	—	Гетерозиготний проміжний варіант
	CC	57	81,4	Висока експресія IL-6 і CRP, великий ризик депресії
TNF- α rs1800629	GG	10	15	Низька експресія TNF- α
	AG	18	25	Помірне підвищення експресії TNF- α
	AA	42	60	Висока експресія TNF- α , високий ризик тривоги, депресії та розладів адаптації

1. Поліморфізм CRP rs1205 (G > A)

Переважає генотип GG (60 %) супроводжувався підвищеною експресією С-реактивного протеїну та активацією прозапальних цитокінів, що узгоджується з формуванням запального підтипу тривожно-депресивних розладів. У носіїв генотипу GA (34,3 %) реєструвалася помірна запальна реакція та схильність до емоційної лабільності, тоді як генотип AA (5,7 %) асоціювався з низькою запальною активністю та кращою відповіддю на стандартну терапію. Це свідчить, що варіанти С-реактивного протеїну модулюють інтенсивність цитокінового каскаду та можуть визначати характер відповіді на лікування.

2. Поліморфізм IL-1 β rs1143634 (3954 C > T)

Гомозиготний варіант TT інтерлейкіну-1 β (54,3 %) був пов'язаний із вираженою прозапальною активністю, підвищеним ризиком тривоги, депресії, ангедонії та формуванням розладів адаптації. Генетичний варіант CC (44,3 %) характеризувався стабільною запальною реактивністю, а проміжний варіант CT (1,4 %) — помірним підвищенням запальної відповіді. Ці дані відображають важливу роль інтерлейкіну-1 β у формуванні афективної дисрегуляції та «запального фенотипу» депресії.

3. Поліморфізм IL-1 β rs16944 (–511 A > G)

Генетичний варіант GG у 52,8 % пацієнтів продемонстрував найвищу схильність до тривожної та депресивної симптоматики, тоді як генотип GA (42,8 %) — помірну запальну активність. Проміжний генотип AA (4,4 %) відповідав нормальному запальному профілю. Отримані дані корелюють зі здатністю інтерлейкіну-1 β впливати на нейропластичність та нейромедіаторні системи, формуючи тривожно-депресивні розлади.

4. Поліморфізм IL-1 α rs180587 (–889 C > T)

Половина пацієнтів вибірки мала ризикований генотип TT (50 %), що супроводжувалося високою схильністю до тривоги, соматизацією, ангедонією та ознаками нейрозапалення. Варіанти CT (8,6 %) та CC (41,4 %) формували проміжний та нормальний запальні профілі. Отримані результати підтверджують значний внесок інтерлейкіну-1 α у патогенез афективної симптоматики та нейрозапального дисбалансу.

5. Поліморфізм IL-1 α rs17561 (4845 G > T)

Ризикований генотип TT (50 %) був пов'язаний з найвищим ризиком запального типу депресії, що свідчить про виражену активацію прозапальних каскадів та істотне зниження нейропластичних процесів. Варіанти генотипів GG (44,3 %) та GT (5,7 %) продемонстрували поступове підвищення запальної реактивності у досліджуваних.

6. Поліморфізм IL-6 rs1800795 (–174 G > C)

Надзвичайно висока частота генотипу ризикованого генотипу CC (81,4 %) свідчить про поширеність підвищеної експресії інтерлейкіну-6 та С-реактивного протеїну, що є найважливішим маркером системного запалення та предиктором тривожно-депресивної симптоматики, терапевтич-

ної резистентності до антидепресивної терапії. Генотип GG (18,6 %) відповідав низькому запальному профілю, а проміжний варіант GC у вибірці взагалі не реєструвався.

7. Поліморфізм TNF- α rs1800629 (–308 G > A)

Переважає високоризикового генотипу AA (60 %) свідчить про значне підвищення експресії фактору некрозу пухлини (TNF- α), що корелює з тяжкістю тривожно-депресивних симптомів, підвищеним ризиком виникнення розладу адаптації та ПТСР й активацією прозапальної відповіді. Варіанти AG (25 %) та GG (15 %) демонстрували проміжний та низький рівень прозапальної активності відповідно.

У рамках дослідження проведено кореляційний аналіз між рівнем клінічної тривоги за шкалою GAD-7 та носійством поліморфізмів генів, що регулюють запальні механізми (CRP, TNF- α , IL-6, IL-1 α). Отримані результати продемонстрували низку статистично значущих зв'язків, що свідчать про суттєвий внесок прозапальних генетичних варіантів у формування підвищеної тривожної реактивності. Найсильніші кореляції зафіксовано для поліморфізмів CRP ($p = 0,67$; $p = 0,0036$)¹, TNF- α –308 G > A ($p = 0,39$; $p = 0,0089$) та IL-6 –174 G > C ($p = 0,32$; $p = 0,0078$), що відображає ключову роль системного нейрозапалення у розвитку тривожних розладів. Поліморфізми генів IL-1 α виявили більш помірні, але водночас клінічно значущі зв'язки з рівнем тривоги, зокрема IL-1 α –889 C > T ($p = 0,26$; $p = 0,028$) та IL-1 α 4845 G > T ($p = 0,16$; $p = 0,185$), що може свідчити про їхню роль як додаткових маркерів хронічної тривожної симптоматики на тлі збереженої цитокінової активності.

Проведений кореляційний аналіз між рівнем клінічної депресії за шкалою PHQ-9 виявив низку статистично значущих асоціацій між генетичними варіантами прозапальних маркерів та вираженістю депресивної симптоматики. Поліморфізм гену CRP (G > A) продемонстрував помірну пряму кореляцію з рівнем депресії ($p = 0,36$, $p = 0,002$), що свідчить про імовірну роль хронічної системної запальної активації у формуванні депресивної симптоматики. Поліморфізм гену IL-1 β –511 A > G продемонстрував слабку, але статистично значущу пряму кореляцію з рівнем депресії ($p = 0,25$, $p = 0,04$), що свідчить про потенційну участь G-алеля у підвищенні прозапальної реактивності. Ген IL-6 –174 G > C мав помірну пряму кореляцію, близьку до статистичної значущості ($p = 0,21$, $p = 0,09$). Поліморфізм гену TNF- α –308 G > A продемонстрував статистично значущий зв'язок з важкістю депресії ($p = 0,08$, $p = 0,037$). Носії A-алеля частіше мали найвищі результати за шкалою депресії PHQ-9, що відображає участь TNF- α у формуванні афективної дисрегуляції. Поліморфізм гену IL-1 α 4845 G > T виявив відсутність зв'язку з рівнем депресії у досліджуваних ($p = 0,04$, $p = 0,74$).

¹ r — коефіцієнт кореляції Спірмена; p — рівень статистичної значущості

Ми також провели дослідження поліморфізму рівня нейротрофічного фактору BDNF Val66Met у пацієнтів зі стрес-асоційованими тривожно-депресивними розладами з метою визначення його ролі у формуванні нейропластичності та стресової вразливості (табл. 2).

Таблиця 2. Розподіл поліморфізму генів нейропластичності та їх клінічне значення

Генотип	Кількість (n = 70)		Клінічне значення
	абс.	%	
Val/Val	19	27,1	Нормальна секреція BDNF, оптимальна нейропластичність
Val/Met	28	40,0	Помірне зниження експресії BDNF (< 20 %)
Met/Met	23	32,9	Значуще зниження експресії BDNF (> 20 %)

Отримані результати дали змогу встановити низку важливих закономірностей.

По-перше, у структурі вибірки переважали носії ризикового Met-алеля (53 %), що є показником зниженої активності та секреції нейротрофічного фактору. Це має принципове значення, оскільки Met-алель пов'язаний з порушенням транспортних механізмів нейротрофічного фактору та зменшенням його доступності у нейрональних мережах, що визначає знижену нейропластичність — най-

важливіший механізм адаптації нервової системи до стресу.

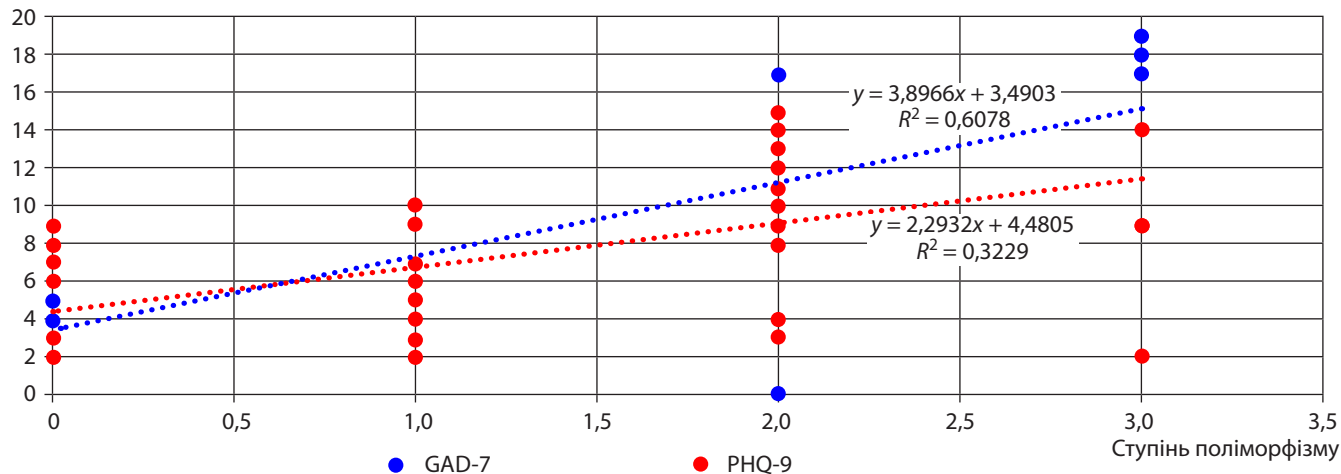
Особливої уваги потребує група пацієнтів із генотипом Met/Met, частка яких становила 32,9 %. Цей генотип був пов'язаний з істотним (> 20 %) зниженням експресії рівня BDNF, що проявлялося гіперреактивністю до стресових чинників, вищою частотою афективних розладів, більшою схильністю до розладів адаптації та гіршою відповіддю на лікування антидепресантами. Саме такі пацієнти часто демонстрували виражену емоційну лабільність та знижену когнітивну гнучкість.

Генотип Val/Met, який був визначений у 40 % обстежених, характеризувався проміжним рівнем нейропластичності та помірним зниженням експресії нейротрофічного фактору менше ніж на 20 %. Ці особи також були схильні до підвищеної стресової чутливості, хоча клінічні прояви зазвичай були менш виражені, ніж у носіїв Met/Met.

Пацієнтам з генотипом Val/Val (27,1 %) властиві збережений рівень секреції BDNF та оптимальна нейропластичність, що асоціювалося зі зниженою стресовою вразливістю та сприятливішим прогностичним профілем щодо психоемоційної адаптації.

Лінійний регресійний аналіз дав змогу оцінити — як ступінь поліморфізму BDNF Val66Met пов'язаний з важкістю тривожних та депресивних симптомів у пацієнтів зі стрес-асоційованими розладами (рисунк).

Важкість симптомів, бали



Отримані результати продемонстрували послідовну залежність, за якою тяжкість афективної симптоматики збільшувалася з підсиленням генетичного навантаження, пов'язаного з відповідним поліморфізмом. Така закономірність свідчила про прямий внесок алельних варіантів у модулювання нейробиологічних механізмів стресової реактивності. Зокрема, тривожні симптоми виявилися значно чутливішими до генетичного поліморфізму BDNF Val66Met. Регресійна модель продемонструвала 60,8 % варіабельності клінічно вираженої тривоги ($R^2 = 0,6078$; $p < 0,001$). Це означає, що більше

половини індивідуальних коливань рівня тривоги можуть бути зумовлені саме внеском поліморфізму Val66Met та пов'язаним з ним порушенням рівня нейропластичності. Такий результат підкреслює роль нейротрофічного фактору як найважливішого біологічного модератора стресової реактивності та афективної чутливості.

У пацієнтів з депресивними розладами генетичний вплив також був статистично значущим, але менш значним. Регресійна модель визначила 32,3 % варіабельності рівня депресії у вибірці пацієнтів ($R^2 = 0,3229$; $p < 0,05$). Це означає, що хоча нейро-

трофічний фактор відіграє важливу роль у формуванні депресивної симптоматики, інші біологічні та психосоціальні чинники мають додатковий вплив на її розвиток.

Порівняння двох моделей демонструє, що зв'язок між поліморфізмом BDNF Val66Met та тривожними симптомами є більш сильний, ніж із депресивними симптомами. Ймовірно, це пов'язано з тим, що зниження нейропластичності насамперед порушує регуляцію емоційної реактивності та стресової адаптації, що зазвичай раніше проявляється симптомами тривоги. Тоді як депресія часто формується на більш складному поєднанні генетичних, нейробіологічних та середовищних чинників.

Проведене дослідження дало змогу дійти таких висновків.

1. Вперше в Україні проведено комплексне дослідження генетичних біомаркерів стрес-асоційованих тривожно-депресивних розладів, яке підтвердило, що ці стани мають полігенну природу та формуються внаслідок поєднання механізмів системного нейрозапалення та порушення нейропластичності. Отримані дані демонструють, що взаємодія прозапальних цитокінових каскадів та зниженої активності BDNF є важливим біологічним підґрунтям підвищеної стресової вразливості та розвитку афективної симптоматики.

2. Аналіз поліморфізму генів нейрозапалення виявив часте носійство високоризикованих алельних варіантів CRP rs1205, IL-1 β rs1143634, IL-1 β rs16944, IL-1 α rs180587, IL-1 α rs17561, IL-6 rs1800795 та TNF- α rs1800629. Понад 70 % пацієнтів мали генетичні профілі, що визначають підвищену експресію прозапальних цитокінів та формують «запальний фенотип» тривожно-депресивних розладів.

3. Проведений кореляційний аналіз підтвердив суттєвий внесок нейрозапалення у формування клінічної тривоги та депресії. Найсильніші зв'язки встановлені між рівнем тривоги та поліморфізмом генів CRP ($p = 0,67$; $p < 0,01$), TNF- α -308 G > A ($p = 0,39$; $p < 0,01$) та IL-6 -174 G > C ($p = 0,32$; $p < 0,01$). Серед генетичних чинників, пов'язаних із формуванням депресії, провідне значення має поліморфізм генів CRP rs1205 ($p = 0,36$; $p < 0,01$), IL-1 β -511 A > G ($p = 0,25$; $p < 0,05$) та TNF- α -308 G > A ($p = 0,08$; $p < 0,05$), що свідчить про їхню участь у модуляції системної запальної активності та афективної дисрегуляції.

4. У вибірці продемонстровано переважання носіїв ризикового Met-алеля поліморфізму гену BDNF Val66Met (53 %), що свідчить про велику поширеність зниженої нейропластичності серед пацієнтів зі стрес-асоційованими тривожно-депресивними розладами. Найбільш уразливою була група носіїв генотипу Met/Met (32,9 %), для яких визначено суттєве (> 20 %) зниження експресії BDNF, що супроводжувалося вираженою стресовою реактивністю та схильністю до розладів настрою.

5. Модель лінійної регресії свідчить, що поліморфізм гену BDNF Val66Met пояснює 60,8 % варіабельності рівня тривоги ($p < 0,001$) та 32,3 %

варіабельності депресії ($p < 0,05$). Така величина ефекту означає, що саме порушення нейропластичності, зумовлене зниженням експресії BDNF, є провідним нейробіологічним механізмом формування стресової вразливості та афективної патології.

6. Ризикові поліморфізми генів нейрозапалення та нейропластичності утворюють інтегральний біологічний профіль стресової дезадаптації, що визначає не лише схильність до розвитку тривожно-депресивних симптомів, але й модулює тяжкість їх клінічного перебігу.

7. Отримані результати підкреслюють важливість використання генетичного тестування у клінічній практиці як інструменту персоналізованої психіатрії.

Отже, результати проведеного дослідження відкривають перспективи для подальшого поглибленого вивчення генетичних та епігенетичних біомаркерів, залучених у патогенез стрес-асоційованих психічних розладів. Отримані результати підтверджують доцільність розширення дослідницького фокусу на інші молекулярні системи, зокрема механізми ДНК-метилування, моноамінергічну та ендоканабіноїдну нейротрансмісію, а також регуляторні порушення гіпоталамо-гіпофізарно-наднирникової осі. Подальше вивчення цих біологічних маркерів дасть змогу створити більш досконалу комплексну модель патогенезу, а також сприятиме розвитку персоналізованих підходів до діагностики, прогнозування та терапії стрес-індукованих розладів.

Список літератури / References

1. Сумарюк Б. М., Юрченко О. С. Особливості клінічної та психодіагностичної оцінки психічного здоров'я волонтерів в умовах війни // Український вісник психоневрології. 2025. Т. 33, № 3 (124). С. 61—65. Sumariuk B. M., Yurtsenyuk O. S. [Clinical and psychodiagnostic features of neurotic and stress-related disorders in volunteers and their correction]. [Ukrainian Bulletin of Psychoneurology]. 2025;33(3):61-65 DOI: <https://doi.org/10.36927/2079-0325-V33-is3-2025-8>. (In Ukrainian).
2. Кожина Г. М., Сухарева В. А. Оцінка ефективності комплексної персоналізованої програми лікування психічних розладів, специфічно пов'язаних зі стресом війни, у учасників бойових дій // Український вісник психоневрології. 2025. Т. 33, № 1 (125). С. 32—38. Kozhyna H. M., Sukharieva V. A. [Evaluation of the effectiveness of a comprehensive personalized treatment program for war-related mental disorders in combatants]. [Ukrainian Bulletin of Psychoneurology]. 2025;33(1):32-38. DOI: <https://doi.org/10.36927/2079-0325-V33-is1-2025-5>. (In Ukrainian).
3. Динаміка постстресової симптоматики у пацієнтів зі стрес-асоційованими розладами протягом стандартного стаціонарного лікування / Лінський І. В., Підкоритов В. С., Кузьмінов В. Н. [та ін.] // Український вісник психоневрології. 2025. Т. 33, вип. 1 (125). С. 4—12. Linskiy I. V., Pidkorytov V. S., Kuzminov V. N. et al. [Dynamics of post-stress symptoms in patients with stress-associated disorders during standard inpatient treatment]. [Ukrainian Bulletin of Psychoneurology]. 2025;33(1):4-12. DOI: [10.36927/2079-0325-V33-is1-2025-1](https://doi.org/10.36927/2079-0325-V33-is1-2025-1). (In Ukrainian).
4. Huynh P. A., Kindred R., Perrins K., et al. Prevalence of Complex Post-Traumatic Stress Disorder (CPTSD): A Systematic Review and Meta-Analysis. *Psychiatry Res.* 2025;351:116586. doi:10.1016/j.psychres.2025.116586

5. Rost N, Binder EB, Brückl TM. Predicting treatment outcome in depression: an introduction into current concepts and challenges. *European Archives of Psychiatry and Clinical Neuroscience*. 2023;273(1):113-127. doi:10.1007/s00406-022-01418-4
6. Katrinli S, Zheng Y, Gautam A, et al. PTSD is associated with increased DNA methylation across regions of HLA-DPB1 and SPATC1L. *Brain Behav Immun*. 2021;91:429-436. doi:10.1016/j.bbi.2020.10.023
7. Osimo EF, Pillinger T, Rodriguez IM, Khandaker GM, Pariante CM, Howes OD. Inflammatory markers in depression: A meta-analysis of mean differences and variability in 5,166 patients and 5,083 controls. *Brain Behav Immun*. 2020;87:901-909. doi:10.1016/j.bbi.2020.02.010
8. Dominiak M, Gędek A, Antosik AZ, Mierzejewski P. Mobile health for mental health support: a survey of attitudes and concerns among mental health professionals in Poland over the period 2020-2023. *Frontiers in Psychiatry*. 2024;15:1303878. Published 2024 Mar 15. doi:10.3389/fpsyt.2024.1303878
9. Schmahl C, Ludäscher P, Greffrath W, et al. COMT val-158met Polymorphism and Neural Pain Processing. *PLOS One*. Published: January 11, 2012. <https://doi.org/10.1371/journal.pone.0023658>
10. Haapakoski R, Mathieu J, Ebmeier KP, Alenius H, Kivimäki M. Cumulative meta-analysis of interleukins 6 and 1 β , tumour necrosis factor α and C-reactive protein in patients with major depressive disorder. *Brain Behav Immun*. 2015;49:206-215. doi:10.1016/j.bbi.2015.06.001
11. Chamberlain SR, Cavanagh J, de Boer P, et al. Treatment-resistant depression and peripheral C-reactive protein. *Br J Psychiatry*. 2019;214(1):11-19. doi:10.1192/bjp.2018.66
12. Khandaker GM, Pearson RM, Zammit S, Lewis G, Jones PB. Association of serum interleukin 6 and C-reactive protein in childhood with depression and psychosis in young adult life: a population-based longitudinal study. *JAMA Psychiatry*. 2014;71(10):1121-1128. doi:10.1001/jamapsychiatry.2014.1332
13. Bakusic J, Schaufeli W, Claes S, Godderis L. Stress, burn-out and depression: A systematic review on DNA methylation mechanisms. *J Psychosom Res*. 2017;92:34-44. doi:10.1016/j.jpsychores.2016.11.005
14. Kohlhoff J., Cibralic S., Hawes D. J., Eapen V. Oxytocin receptor gene (OXTR) polymorphisms and social, emotional and behavioral functioning in children and adolescents: A systematic narrative review. *Neuroscience and Biobehavioral Reviews*. 2022; 135:104573. doi: 10.1016/j.neubiorev.2022.104573.
15. Šagud M, Mück-Seler D, IMihaljević-Peleš A. Catechol-O-methyl transferase and schizophrenia. *Psychiatra Danubina*. 2010;22(2):270-274. <https://scispace.com/pdf/catechol-o-methyl-transferase-and-schizophrenia-o765tn374d.pdf>
16. Hariri AR, Goldberg TE, Mattay VS, et al. Brain-derived neurotrophic factor Val66Met polymorphism affects human memory-related hippocampal activity and predicts memory performance. *J Neurosci*. 2003;23(17):6690-6694. doi:10.1523/JNEUROSCI.23-17-06690.2003
17. Notaras M, van den Buuse M. Neurobiology of BDNF in fear memory, sensitivity to stress, and stress-related psychiatric disorders. *Mol Psychiatry*. 2020;25(10):2251-2274. doi:10.1038/s41380-019-0639-2
18. Ye X, Ho YS, Chang RC. Re-Examination of Inflammation in Major Depressive Disorder: Bridging Systemic and Neuroinflammatory Insights. *Biomolecules*. 2025;15(11):1556. Published 2025 Nov 5. doi:10.3390/biom15111556
19. Gatt JM, Nemeroff CB, Dobson-Stone C, et al. Interactions between BDNF Val66Met polymorphism and early life stress predict brain and arousal pathways to depression and anxiety. *Mol Psychiatry*. 2009;14(7):681-695. doi:10.1038/mp.2008.143
20. Chen ZY, Jing D, Bath KG, et al. Genetic variant BDNF (Val66Met) polymorphism alters anxiety-related behavior. *Science*. 2006;314(5796):140-143. doi:10.1126/science.1129663
21. Zhou C, Zhong J, Zou B, et al. Meta-analyses of comparative efficacy of antidepressant medications on peripheral BDNF concentration in patients with depression. *PLoS One*. 2017;12(2):e0172270. Published 2017 Feb 27. doi:10.1371/journal.pone.0172270
22. Lin CC, Huang TL. Brain-derived neurotrophic factor and mental disorders. *Biomed J*. 2020;43(2):134-142. doi:10.1016/j.bj.2020.01.001
23. Spitzer RL, Kroenke K, Williams JB, Löwe B. A brief measure for assessing generalized anxiety disorder: the GAD-7. *Arch Intern Med*. 2006;166(10):1092-1097. doi:10.1001/archinte.166.10.1092
24. Kroenke K, Spitzer RL, Williams JBW. The PHQ-9: validity of a brief depression severity measure *J Gen Intern Med*. 2001;16(9):606-613. doi:10.1046/j.1525-1497.2001.016009606.x

Надійшла до редакції 17.11.2025

ДЕНИСОВ Євген Михайлович, кандидат медичних наук, доцент кафедри психіатрії, психотерапії, наркології та медичної психології Донецького національного медичного університету, м. Кропивницький, Україна; e-mail: yevgen.denisov@gmail.com

DENISOV Yevhen, MD, PhD, Lecturer of the Department of Psychiatry, Psychotherapy, Narcology and Medical Psychology of the Donetsk National Medical University, Kropyvnytskyi, Ukraine; <https://orcid.org/0009-0006-8995-7432>; e-mail: yevgen.denisov@gmail.com