

Є. М. Денисов, В. В. Красьоха-Денисова

РОЛЬ ПОЛІМОРФІЗМУ VAL158MET (RS4680) ГЕНА COMT У ФОРМУВАННІ СИМПТОМІВ ТРИВОГИ ТА ДЕПРЕСІЇ В УКРАЇНСЬКІЙ ПОПУЛЯЦІЇ: КЛІНІКО-ГЕНЕТИЧНЕ ДОСЛІДЖЕННЯ

Ye. M. Denysov, V. V. Krasokha-Denysova

THE ROLE OF THE COMT VAL158MET (RS4680) POLYMORPHISM IN THE DEVELOPMENT OF ANXIETY AND DEPRESSIVE SYMPTOMS IN THE UKRAINIAN POPULATION: A CLINICAL GENETIC STUDY

Ключові слова: COMT, rs4680, Val158Met, тривога, депресія, GAD-7, PHQ-9, генетичний поліморфізм, персоналізована терапія

Keywords: COMT, rs4680, Val158Met, anxiety, depression, GAD-7, PHQ-9, genetic polymorphism, personalized therapy

Вивчення генетичних чинників тривожно-депресивних розладів набуває особливого значення в Україні в умовах тривалого психоемоційного стресу, пов'язаного з повномасштабною війною. Метою роботи було оцінити зв'язок функціонального поліморфізму COMT rs4680 (Val158Met) із вираженістю тривожних і депресивних симптомів. До проспективного обсерваційного дослідження включено 234 учасники, серед яких 51,7 % становили жінки та 48,3 % — чоловіки. Симптоми тривоги і депресії оцінювали за шкалами GAD-7 та PHQ-9 відповідно. Генотипування COMT rs4680 проводили, аналізуючи нуклеотидну послідовність у ДНК. Генотипи GG (Val/Val), AG (Val/Met) та AA (Met/Met) виявлено у 19,7 %, 51,3 % та 29,1 % учасників відповідно. Клінічно значущий рівень тривоги (≥ 10 балів за GAD-7) зареєстровано у 30,3 % обстежених, клінічно значущий рівень депресії (≥ 10 балів за PHQ-9) — у 28,2 %. Середній показник тривоги за шкалою GAD-7 був вищим у носіїв AA як порівняти з носіями GG ($12,50 \pm 4,59$ проти $4,00 \pm 1,63$ бала; $p < 0,001$).

Щодо рівня депресії за шкалою PHQ-9 — спостерігалася протилежна закономірність. Найвищий показник зареєстровано у носіїв GG ($10,70 \pm 3,47$ балів) на відміну від носіїв AA ($4,78 \pm 2,66$ балів; $p < 0,001$). Регресійний аналіз підтвердив значущий зв'язок генотипу з показниками тривоги ($R^2 = 0,482$; $p < 0,001$) та депресії ($R^2 = 0,321$; $p < 0,001$). Саме Met-алель був пов'язаний з більшою вираженістю тривоги, тоді як Val-алель — із більш вираженою депресією. Отримані результати обґрунтовують подальше вивчення COMT rs4680 як потенційного маркера індивідуальної психоемоційної вразливості та можливого предиктора персоналізованого вибору психофармакотерапії.

The study of genetic factors associated with anxiety and depressive disorders (ADD) is particularly relevant in Ukraine amid prolonged psychological stress related to the full-scale war. The aim of this study was to assess the association between the functional COMT rs4680 (Val158Met) polymorphism and the severity of anxiety and depressive symptoms. This prospective observational study included 234 participants, of whom 51.7 % were women and 48.3 % were men. Anxiety and depressive symptoms were assessed using the GAD-7 and PHQ-9 scales, respectively. COMT rs4680 genotyping was performed by analysing the DNA nucleotide sequence. The GG (Val/Val), AG (Val/Met), and AA (Met/Met) genotypes were identified in 19.7 %, 51.3 %, and 29.1 % of participants, respectively. Clinically significant anxiety (GAD-7 ≥ 10) was identified in 30.3 % of participants, whereas clinically significant depressive symptoms (PHQ-9 ≥ 10) were found in 28.2 %. The mean GAD-7 score was higher among AA carriers than among GG carriers (12.50 ± 4.59 vs 4.00 ± 1.63 points; $p < 0.001$). The opposite pattern was observed for PHQ-9 scores. The highest mean score was recorded among GG carriers (10.70 ± 3.47 points), in contrast to AA carriers (4.78 ± 2.66 points; $p < 0.001$). Regression analysis confirmed significant associations between genotype and anxiety scores ($R^2 = 0.482$; $p < 0.001$) and depressive symptom scores ($R^2 = 0.321$; $p < 0.001$). The Met allele was associated with greater anxiety severity, whereas the Val allele was associated with more severe depressive symptoms. These findings support further investigation of COMT rs4680 as a potential marker of individual psychological vulnerability and a possible predictor for the personalized selection of psychopharmacotherapy.

Тривожні та депресивні симптоми належать до найпоширеніших проявів психічних розладів та мають складну, багатофакторну природу, що формується внаслідок взаємодії генетичних, нейробіологічних, психологічних та середовищних чинників [1—3]. Попри суттєвий прогрес у вивченні їх нейробіологічних механізмів, індивідуальні відмінності у схильності до розвитку тривоги та депресії, вираженості симптоматики та реакції на стресові впливи залишаються поясненими лише частково. У зв'язку з цим важливим є досліджування генетичних особливостей, які можуть впливати на функціонування нейромедіаторних

систем та бути пов'язаними з формуванням і вираженістю психопатологічної симптоматики [2; 3].

Поряд із традиційною увагою до серотонінергічних механізмів дедалі більшого значення в патогенезі тривожно-депресивних розладів надають порушенням дофамінергічної нейротрансмісії [4; 5]. Дофамін бере участь у регуляції мотивації, емоційного реагування, системи винагороди, когнітивного контролю та психомоторної активності. Порушення дофамінергічної передачі можуть бути пов'язані зі зниженням мотивації, ангедонією, апатією, когнітивними порушеннями та іншими симптомами, характерними для депресивних розладів [5—7].

Одним із важливих молекулярних регуляторів дофамінергічної нейротрансмісії є катехол-О-метилтрансфераза (COMT) — фермент, що бере участь у метаболізмі катехоламінів, зокрема дофаміну, норадреналіну та адреналіну. Особливе значення COMT має у префронтальній корі, де він відіграє важливу роль у регуляції доступності дофаміну [4; 8; 9]. Тому генетично зумовлені відмінності активності COMT можуть бути одним із механізмів індивідуальної варіабельності когнітивних та емоційних процесів.

Ген COMT розташований на хромосомі 22q11.2. Найбільш вивченим його функціональним варіантом є одонуклеотидний поліморфізм rs4680 (Val158Met), при якому заміна гуаніну на аденін призводить до заміни валіну (Val) на метіонін (Met) у структурі ферменту [8; 9]. Met-варіант (алель A) має приблизно у 3—4 рази нижчу ферментативну активність як порівняти з Val-варіантом (алель G) [8]. Відповідно, Val-алель пов'язаний з вищою активністю COMT та інтенсивнішим метаболізмом дофаміну, тоді як Met-алель — зі зниженою активністю ферменту і відносно більшою доступністю дофаміну у префронтальній корі [8; 9].

Функціональні наслідки Val158Met не обмежуються змінами активності самого ферменту. Генетично зумовлені відмінності у регуляції дофаміну можуть впливати на функціонування префронтальних нейрональних систем, емоційну регуляцію, когнітивний контроль та реакцію на стрес [4; 9; 10]. Це створює біологічне підґрунтя для вивчення COMT rs4680 як потенційного чинника, пов'язаного з формуванням тривожних та депресивних симптомів.

Водночас результати досліджень зв'язку поліморфізму COMT Val158Met із тривогою та депресією залишаються неоднозначними. За результатами метааналізу поліморфізму Val158Met із психічними розладами продемонстровано залежність результатів від досліджуваного психопатологічного фенотипу [10]. Метааналізи лікування великого депресивного розладу також показали, що характер зв'язку може відрізнятися залежно від етнічного походження та статі учасників [11; 12].

Дані щодо зв'язку поліморфізму Val158Met із тривожними симптомами — суперечливі. В окремих роботах варіанти COMT rs4680 були пов'язані з особливостями страху, реакції на загрозу та тривожності [13—16], тоді як в інших групах чіткого незалежного зв'язку не виявлено [14]. Така неоднорідність результатів свідчить про те, що вплив COMT Val158Met може залежати від особливостей популяції, статі, клінічного фенотипу та середовищних чинників [10—16].

Показовими є результати популяційного дослідження HUNT (The Nord-Trøndelag Health Study, Норвегія), у якому вплив Val158Met на симптоми тривоги та депресії вивчали у 5531 дорослого учасника. Загалом переконливого зв'язку поліморфізму з тривогою або депресією не виявлено. Водночас серед чоловіків із вираженою депресивною симптоматикою (≥ 10 балів за PHQ-9) генотип Met/Met та Met-алель спостерігалися рідше, а ймовірність депресивної

симптоматики у носіїв Met/Met була нижчою як порівняти з Val/Val ($OR = 0,37$; 95 % ДІ: 0,18—0,76) [17].

Суперечливість накопичених даних може бути пов'язана з клінічною та біологічною неоднорідністю тривоги й депресії, етнічними особливостями досліджуваних, статевим складом вибірок, методами оцінювання симптомів та впливом середовищних чинників [10—12; 18]. Імовірно, окремий генетичний поліморфізм не визначає безпосередньо виникнення психічного розладу, а може змінювати індивідуальну схильність до певних проявів та ступеня вираженості тривожно-депресивного розладу [18].

Особливого значення в цьому контексті набуває взаємодія генетичних та середовищних чинників (gene–environment interaction, G×E). Відповідно до цієї концепції, генетичні особливості можуть змінювати індивідуальну реакцію на несприятливі життєві обставини та стресові впливи [19—22]. Генотип водночас залишається незмінним, проте його функціональні прояви можуть відрізнятися залежно від інтенсивності, тривалості та характеру середовищного навантаження. Саме тому роль окремих генетичних варіантів доцільно оцінювати з урахуванням середовища, в якому перебуває людина [19—21].

Особливої актуальності досліджування таких взаємозв'язків набуває в Україні в умовах повномасштабної війни. Тривалий вплив воєнного стресу, загроза життю та здоров'ю, повітряні тривоги й обстріли, вимушене переміщення, втрата близьких, порушення соціальних зв'язків, економічна нестабільність та невизначеність щодо майбутнього створюють умови тривалого і повторюваного психосоціального стресу [25—29]. Дослідження, проведені після початку повномасштабного вторгнення, демонструють значну поширеність симптомів тривоги, депресії, стресу та посттравматичних реакцій серед населення України [25—30].

За таких умов тривожні та депресивні симптоми можуть формуватися внаслідок складної взаємодії інтенсивного зовнішнього стресу з індивідуальною біологічною схильністю. Для COMT Val158Met такий механізм становить особливий інтерес, оскільки катехоламінергічна система бере безпосередню участь у регуляції емоційного реагування, стресової відповіді та адаптації до загрозливих стимулів [4; 13; 19—21]. В умовах тривалого стресового навантаження функціональні відмінності, пов'язані з генотипом COMT, потенційно можуть набувати більш вираженого клінічного значення.

Крім того, вивчення COMT Val158Met має потенційне значення для розвитку персоналізованої психофармакотерапії. Наявні дані свідчать про можливий зв'язок варіантів COMT із відповіддю на антидепресивну терапію, хоча результати поки не дають підстав використовувати rs4680 як самостійний клінічний фармакогенетичний маркер [23; 24]. Подальші дослідження можуть сприяти визначенню його місця серед комплексу генетичних та клінічних предикторів ефективності лікування.

Отже, вивчення зв'язку поліморфізму Val158Met гена COMT із вираженістю симптомів тривоги та депресії в українській популяції є актуальним як із фундаментальної, так і з клінічної точки зору. Виявлення генетичних особливостей, пов'язаних із різною психоемоційною відповіддю на тривале стресове навантаження, може поглибити розуміння механізмів індивідуальної схильності до тривожно-депресивних розладів та в перспективі сприяти розвитку персоналізованих підходів до їх раннього виявлення, профілактики й лікування.

Метою дослідження було оцінити зв'язок поліморфізму Val158Met (rs4680) гена COMT із наявністю, вираженістю та ймовірністю клінічно значущих симптомів тривоги й депресії в українській популяції.

Це проспективне обсерваційне дослідження проведено на базі Клініки Святого Дамініана Цілителя м. Києва та кафедр психіатрії, психотерапії, наркології та медичної психології Донецького національного медичного університету (ДНМУ).

Роботу виконували відповідно до принципів біоетики, з дотриманням положень Гельсінської декларації («Етичні принципи медичних досліджень за участю людини»), а також Загальної декларації ЮНЕСКО з біоетики та прав людини. До початку дослідження отримано схвалення етичного комітету ДНМУ (номер протоколу № 3 від 05.03.2025 р.). Усі учасники надали письмову інформовану згоду на участь у дослідженні.

У дослідженні взяли участь 234 особи, які постійно проживали на території України в 2022—2026 рр., з яких 121 (51,7 %) — жінки та 113 (48,3 %) — чоловіки. Середній вік обстежених дорівнював $42,8 \pm 14,7$ років, віковий діапазон — від 18 до 75 років, що свідчить про достатню вікову репрезентативність вибірки.

Симптоми тривоги та депресії виявляли за допомогою скринінгових психометричних інструментів, зокрема шкали генералізованої тривоги (GAD-7) та анкети психічного здоров'я (PHQ-9). Для уточнення та підтвердження діагнозу тривожних та/або депресивних розладів проводили структуроване клінічне інтерв'ю SCID-5 з подальшим діагностичним оцінюванням відповідно до критеріїв МКХ-10.

Шкалу GAD-7 застосовували для кількісного оцінення вираженості тривоги. Кожен з семи пунктів оцінювали за 4-бальною шкалою, із сумарним балом у межах від 0 до 21. Значення загальної суми ≥ 10 балів за GAD-7 розцінювали як критерій клінічно значущої тривоги.

Анкета психічного здоров'я PHQ-9 була використана з метою оцінки депресії. Кожен з 9 пунктів оцінювали за аналогічною 4-бальною шкалою (0—3 балів), із сумарним балом у межах від 0 до 27. Загальний показник ≥ 10 балів за PHQ-9 визначали як пороговий критерій клінічно значущої депресії.

У 125 (53,4 %) із 234 обстежених виявлено клінічно значущу тривогу та/або депресію. Генералізований тривожний розлад (F41.1) діагностовано у 29 осіб (23,2 %), змішаний тривожно-депресивний розлад (F41.2) — у 42 осіб (33,6 %), розлад адаптації з три-

ожно-депресивними симптомами (F43.2) — у 38 осіб (30,4 %), помірний депресивний епізод (F32.1) — у 11 осіб (8,8 %), дистимія (F34.1) — у 5 осіб (4,0 %).

У разі наявності субклінічних тривожних (≥ 10 балів за GAD-7) та/або депресивних симптомів (≥ 10 балів за PHQ-9), які не відповідали діагностичним критеріям тривожних або депресивних розладів за МКХ-10, стан розцінювали як психоемоційний дистрес та кодували за рубрикою Z73.3. До цієї групи увійшли 109 осіб (46,6 % від загальної кількості обстежених).

Генотипування проводили за зразками епітелію слизової оболонки щок в лабораторії Genova Diagnostics (США) у межах панелі Add-on Methylation Genomics. Дослідження генетичних варіантів виконували методом молекулярно-генетичного аналізу ДНК. У межах цієї роботи аналізували функціональний одонуклеотидний поліморфізм rs4680 (G>A) гена COMT, що призводить до заміни валіну на метіонін у положенні 158 білка (Val158Met). За результатами генетичного аналізу визначали три варіанти генотипу, зокрема GG (Val/Val), AG (Val/Met) та AA (Met/Met). Наявність алеля Met (A) була пов'язана зі зниженням функціональної активності ферменту COMT, водночас найбільш виражене зниження активності притаманне носіям гомозиготного генотипу AA (Met/Met). Отримані генетичні дані надалі використовували для оцінення зв'язку варіантів COMT rs4680 із вираженістю тривожної та депресивної симптоматики за шкалами GAD-7 і PHQ-9.

Математико-статистичне досліджування використовували за допомогою програмного забезпечення Microsoft Excel 2019. Статистичний аналіз проводили методами описової та аналітичної статистики. Кількісні показники описували за допомогою середнього арифметичного та стандартного відхилення ($M \pm SD$). Категоріальні показники наводили у вигляді абсолютної (n) та відносної (%) кількості спостережень.

Для поліморфізму COMT rs4680 визначали частоти генотипів GG (Val/Val), AG (Val/Met) та AA (Met/Met), а також частоти алелів G (Val) та A (Met). Відповідність розподілу генотипів закону генетичної рівноваги Харді — Вайнберга оцінювали за критерієм χ^2 порівнянням спостережуваних та очікуваних частот генотипів.

Відмінності результатів за шкалами GAD-7 і PHQ-9 між трьома порівнюваними групами оцінювали міжгруповим порівнянням кількісних показників. Додатково проводили категоріальний аналіз тяжкості тривожної та депресивної симптоматики залежно від генотипу. Відмінності частот між категоріальними групами оцінювали за критерієм χ^2 Пірсона.

Для кожного генотипу обчислювали частоту клінічно значущої симптоматики та її 95 % довірчий інтервал (ДІ). Для оцінення сили зв'язку генотипу з досягненням клінічно значущого рівня тривожно-депресивних симптомів обчислювали відносний ризик (*relative risk*, RR) та/або співвідношення шансів (*odds ratio*, OR) з відповідними 95 % ДІ.

Для оцінення зв'язку генотипу COMT rs4680 з кількісною вираженістю симптомів тривоги та депресії застосовували лінійний регресійний аналіз. Генотип

розглядали як категоріальну незалежну змінну, GG (Val/Val) використовували як групу порівняння. Окремо оцінювали ефекти генотипів AG (Val/Met) та AA (Met/Met). Результати регресійного аналізу подавали у вигляді коефіцієнта регресії β , стандартної похибки (SE), 95 % ДІ та рівня статистичної значущості p . Ступінь впливу генотипу на показники за GAD-7 і PHQ-9 оцінювали за коефіцієнтом детермінації R^2 . Статистично значущими вважали відмінності при двобічному $p < 0,05$.

До підсумкового аналізу було включено 234 учасники. Статевий розподіл вибірки був практично рівномірним: 121 (51,7 %) жінка та 113 (48,3 %) чоловіків. Середній вік обстежених дорівнював $42,8 \pm 14,7$ роки. У загальній вибірці середній показник тривожної симптоматики за GAD-7 становив $8,02 \pm 4,45$ бала, а депресивної симптоматики за PHQ-9 — $7,22 \pm 3,58$ балів (табл. 1).

Таблиця 1. Клініко-демографічна характеристика обстежених

Показник	Значення
Середній вік, роки	$42,8 \pm 14,7$
Кількість обстежених жіночої статі	121 (51,7 %)
Кількість обстежених чоловічої статі	113 (48,3 %)
Сумарний бал за GAD-7, бали	$8,02 \pm 4,45$
Сумарний бал за PHQ-9, бали	$7,22 \pm 3,58$

Примітка. Кількісні показники подано у вигляді ($M \pm SD$), де M — середнє арифметичне, SD — стандартне відхилення; категоріальні показники — у вигляді абсолютної (n) та відносної (%) кількості спостережень

Таким чином, на груповому рівні середні значення обох шкал відповідали діапазону легкої тривожної та депресивної симптоматики. Водночас аналіз індивідуальних результатів показав значну неоднорідність вираженості психопатологічних проявів.

Клінічно значущий рівень тривоги (≥ 10 балів за GAD-7) виявлено у 71 (30,3 %) учасника. Клінічно значуща депресивна симптоматика (≥ 10 балів за PHQ-9) спостерігалася у 66 (28,2 %) обстежених.

Отже, попри відносно невисокі середні показники за GAD-7 та PHQ-9 у загальній вибірці, майже третина учасників мала рівень тривоги або депресії, що досягав клінічно значущого порогу.

Аналіз розподілу генотипів COMT rs4680 показав переважання гетерозиготного варіанта AG (Val/Met), який виявлений у 120 (51,3 %) учасників. Генотип AA (Met/Met) визначено у 68 (29,1 %) осіб, тоді як GG (Val/Val) спостерігався найрідше, зокрема у 46 (19,7 %) обстежених. Отже, більше ніж половина учасників були гетерозиготними носіями Val/Met, а частка гомозиготних генотипів становила 48,8 % (табл. 2).

Аналіз частоти носіїв алелів показав помірне переважання алеля A (Met), саме його частота становила 0,547 (95 % ДІ: 0,502—0,592), тоді як частота алеля G (Val) дорівнювала 0,453 (95 % ДІ: 0,408—0,498). Отже, обидва алелі були широко представлені у вибірці, хоча Met-алель спостерігався дещо частіше ($p < 0,05$).

Таблиця 2. Розподіл генотипів та частоти носіїв алелів поліморфізму COMT rs4680 (Val158Met)

Генотип (алель)	Спостережувана кількість носіїв, осіб	Частота, %	Теоретично очікувана кількість носіїв
GG (Val/Val)	46	19,7	48,02
AG (Val/Met)	120	51,3	115,97
AA (Met/Met)	68	29,1	70,02

Примітка. Очікувані кількості носіїв генотипів розраховано за рівновагою Харді — Вайнберга

Важливим результатом роботи є відсутність статистично значущого відхилення розподілу генотипів від закону генетичної рівноваги Харді — Вайнберга ($\chi^2 = 0,283$; $df = 1$; $p = 0,595$). Спостережувана кількість носіїв GG, AG та AA була близькою до теоретично очікуваної (46 проти 48,02; 120 проти 115,97; 68 проти 70,02 відповідно). Це свідчить про відсутність вираженого дисбалансу генотипних частот у досліджуваній вибірці та дає змогу надалі оцінювати зв'язок генотипу COMT rs4680 із клінічними показниками.

Достатня представленість усіх трьох генотипів дала змогу провести їх подальше порівняння за вираженістю тривожної та депресивної симптоматики та оцінити можливий ген-дозовий характер зв'язків алелів Val і Met з показниками за шкалами GAD-7 та PHQ-9 (рис. 2 та 3).

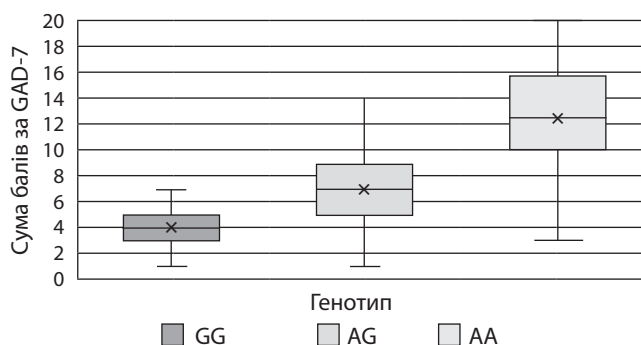


Рис. 1. Вираженість тривожної симптоматики за шкалою GAD-7 залежно від генотипу COMT rs4680 (Val158Met)

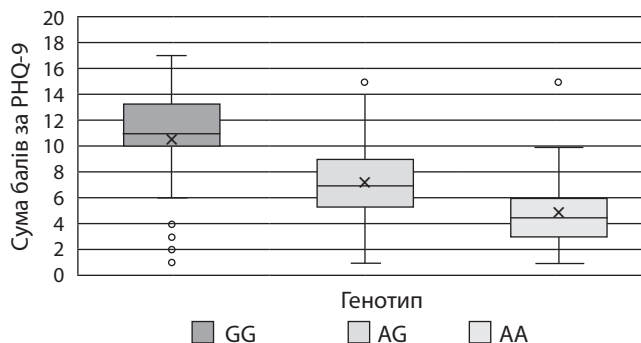


Рис. 2. Вираженість депресивної симптоматики за шкалою PHQ-9 залежно від генотипу COMT rs 4680 (Val158Met)

Коробка відображає міжквартильний діапазон; горизонтальна лінія — медіану; знак $\times$ — середнє значення; «вуса» — крайні значення в межах 1,5 міжквартильного розмаху; кружечки — потенційні викиди

Порівняння показників за шкалою GAD-7 між носіями різних генотипів COMT rs4680 продемонструвало послідовне зростання вираженості тривожної симптоматики. Середнє значення за GAD-7 збільшувалося від $4,00 \pm 1,63$ бала у носіїв GG (Val/Val) до $7,03 \pm 2,69$ бала у групі носіїв AG (Val/Met) та до $12,50 \pm 4,59$ бала у носіїв AA (Met/Met). Таким чином, наявність кожної наступної копії Met-алеля супроводжувалася підвищенням рівня тривожної симптоматики. Різниця між крайніми генотипними групами становила 8,5 бала та була статистично значущою ($p < 0,001$).

Для депресивної симптоматики спостерігалася протилежна закономірність. Найнижчі показники за шкалою PHQ-9 спостерігалися серед носіїв AA (Met/Met) — $4,78 \pm 2,66$ бала, проміжні результати були у групі AG (Val/Met) — $7,27 \pm 2,92$ бала, а найвищі значення серед носіїв GG (Val/Val) — $10,70 \pm 3,47$ бала ($p < 0,001$). Різниця між генотипами AA та GG становила 5,92 бала. Отже, збільшення кількості Val-алелів було пов'язано з послідовним підвищенням вираженості депресивних симптомів.

Такі відмінності можуть бути пов'язані з функціональними особливостями поліморфізму Val158Met. Met-алель характеризується зниженою активністю ферменту COMT і, відповідно, менш інтенсивним метаболізмом дофаміну, особливо у префронтальній корі, що сприяє його більшій синаптичній доступності. Підвищена дофамінергічна активність

за певних умов може бути пов'язана з посиленням емоційної реактивності, внутрішнього напруження, румінативного мислення та чутливості до стресу, що потенційно може сприяти більшій вираженості тривожної симптоматики.

Val-алель, навпаки, пов'язаний з вищою активністю COMT та інтенсивнішим метаболізмом дофаміну, що може супроводжуватися зниженням його доступності у префронтальних нейрональних мережах. Недостатність дофамінергічної передачі традиційно пов'язують із такими компонентами депресивного синдрому: ангедонія, зниження мотивації, апатія та психомоторне уповільнення.

Гетерозиготний генотип Val/Met в обох випадках займав проміжне положення між двома гомозиготними генотипами, що вказує на залежність вираженості тривожно-депресивних симптомів від кількості носіїв з відповідним алелем. Водночас істотна варіабельність показників за GAD-7 і PHQ-9 усередині окремих генотипних груп свідчить про те, що поліморфізм COMT rs4680 не є єдиним фактором, пов'язаним із вираженістю тривоги та депресії. Імовірно, його вплив формується у взаємодії з іншими генетичними, нейробіологічними та середовищними чинниками, зокрема зі стресовим навантаженням.

Для подальшого оцінення встановлених відмінностей проаналізовано частоту клінічно значущої тривожної та депресивної симптоматики залежно від генотипу COMT rs4680 (табл. 3).

Таблиця 3. Частота клінічно значущої тривожної та депресивної симптоматики залежно від генотипу COMT rs4680 (Val158Met)

Генотип COMT rs4680	Загальна кількість носіїв з цим генотипом	Клінічно значуща тривога (≥ 10 балів за GAD-7)			Клінічно значуща депресія, (≥ 10 балів за PHQ-9)		
		n	%	95 % ДІ, %	n	%	95 % ДІ, %
GG (Val/Val)	46	4	8,7	3,4—20,3	36	78,3	64,4—87,7
AG (Val/Met)	120	15	12,5	7,7—19,6	27	22,5	15,9—30,8
AA (Met/Met)	68	52	76,5	65,1—85,0	3	4,4	1,5—12,2
Статистична значущість		$\chi^2 = 96,73$; $df = 2$; $p < 0,001$			$\chi^2 = 77,86$; $df = 2$; $p < 0,001$		

Частота клінічно значущої тривоги суттєво відрізнялася залежно від генотипу COMT rs4680 ($\chi^2 = 96,73$; $p < 0,001$). Серед носіїв GG (Val/Val) клінічна значуща тривога (≥ 10 балів за GAD-7) спостерігалася у 8,7 % учасників, серед носіїв AG (Val/Met) — у 12,5 %, тоді як у групі AA (Met/Met) цей показник досягав 76,5 %. Таким чином, клінічно значуща тривожна симптоматика була найбільш притаманна гомозиготним носіям Met/Met.

Різниця між носіями алелів GG та AG була відносно невеликою (8,7 % проти 12,5 %), тоді як у носіїв генотипу AA частота клінічно значущої тривоги — набагато вища (76,5%). Водночас, як порівняти з генотипом AG, частота клінічної тривоги у носіїв AA була приблизно у 6,1 раза вищою, а як порівняти з генотипом GG — у 8,8 раза вищою. Це може свідчити про те, що найбільш виражений клінічний ефект Met-алеля виявляється при його гомозиготному носійстві.

Для депресивної симптоматики спостерігалася чітка протилежна закономірність ($\chi^2 = 77,86$;

$p < 0,001$). Клінічно значуща депресія (≥ 10 балів за PHQ-9) виявлена у 78,3 % носіїв генотипу GG, 22,5 % носіїв AG та лише у 4,4 % носіїв алеля AA. Таким чином, зі збільшенням кількості Val-алелів частота клінічно значущих депресивних симптомів послідовно збільшувалася.

Отримані результати підтверджують різний характер зв'язку поліморфізму COMT Val158Met із тривожними та депресивними симптомами. Гомозиготний генотип Met/Met був міцно пов'язаний з клінічно значущою тривожною, тоді як генотип Val/Val — із депресивною симптоматикою.

Виявлені відмінності у частоті клінічно значущої тривожної та депресивної симптоматики між генотипами COMT rs4680 свідчили про наявність зв'язку між генетичним варіантом та вираженістю цих порушень. Для уточнення характеру зв'язку між генотипом COMT rs4680 (Val158Met) та показниками за GAD-7 і PHQ-9 застосовували регресійний аналіз (табл. 4).

Таблиця 4. Зв'язок генотипу COMT rs4680 (Val158Met) із показниками тривожної та депресивної симптоматики за результатами регресійного аналізу

Показник	Генотип	β	SE	95 % ДІ	p	R ²
Рівень тривоги за шкалою GAD-7	AG (Val/Met)	3,03	0,56	1,92—4,13	< 0,001	0,482
	AA (Met/Met)	8,50	0,61	7,29—9,71	< 0,001	
Рівень депресії за шкалою PHQ-9	AG (Val/Met)	-3,43	0,51	(-4,44) — (-2,42)	< 0,001	0,321
	AA (Met/Met)	-5,92	0,57	(-7,03) — (-4,80)	< 0,001	

Примітка. Носіїв генотипу GG (Val/Val) використовували як групу порівняння. β — коефіцієнт регресії; SE — стандартна похибка; ДІ — довірчий інтервал; R² — коефіцієнт детермінації

Регресійний аналіз підтвердив статистично значущий зв'язок генотипу COMT rs4680 із вираженістю тривожної та депресивної симптоматики. Проти носіїв з генотипом GG (Val/Val) у носіїв AG (Val/Met) показник тривоги за шкалою GAD-7 був у середньому на 3,03 бала вищим ($\beta = 3,03$; 95 % ДІ: 1,92—4,13; $p < 0,001$), а у носіїв алеля AA (Met/Met) — на 8,50 бала вищим ($\beta = 8,50$; 95 % ДІ: 7,29—9,71; $p < 0,001$).

Отже, отримані результати свідчать про значущий зв'язок генотипу COMT rs4680 із вираженістю тривожної симптоматики ($R^2 = 0,482$).

Для депресивної симптоматики спостерігалася зворотна закономірність. Як порівняти з носіями генотипу GG, показники депресії за шкалою PHQ-9 у осіб з AG були нижчими в середньому на 3,43 бала ($\beta = -3,43$; 95 % ДІ: (-4,44) — (-2,42); $p < 0,001$), а серед осіб з генотипом AA — на 5,92 бала ($\beta = -5,92$; 95 % ДІ: (-7,03) — (-4,80); $p < 0,001$). Отримані результати свідчать про значущий зв'язок генотипу COMT rs4680 із вираженістю депресивної симптоматики ($R = 0,321$), водночас збільшення кількості Met-алелів пов'язано зі зниженням показників депресії за шкалою PHQ-9.

Отже, отримані результати продемонстрували значущий зв'язок поліморфізму COMT rs4680 (Val158Met) із характером та вираженістю тривожної і депресивної симптоматики. Носійство Met-алеля пов'язано з послідовним підвищенням показників за шкалою GAD-7 та більшою частотою клінічно значущої тривоги, причому найбільш виражені зміни спостерігалися у носіїв генотипу AA (Met/Met). Водночас Val-алель був пов'язаний з вищими значеннями за шкалою PHQ-9 та більшою частотою клінічно значущої депресії, максимальні значення якої реєстрували серед носіїв GG (Val/Val).

Отримані дані свідчать про різний характер зв'язку поліморфізму COMT Val158Met із тривожними та депресивними симптомами та підкреслюють потенційну роль дофамінергічної регуляції у формуванні індивідуальних особливостей психоемоційного реагування.

Результати проведеного дослідження дали змогу дійти таких висновків.

1. Серед обстежених осіб в Україні виявлено значущий зв'язок функціонального поліморфізму COMT rs4680 (Val158Met) із вираженістю тривожної ($R^2 = 0,482$, $p < 0,001$) та депресивної симптоматики ($R^2 = 0,321$; $p < 0,001$).

2. Носійство Met-алеля пов'язане з підвищенням рівня тривожної симптоматики. Найвищий середній показник тривоги за шкалою GAD-7 спостерігається у носіїв генотипу AA (Met/Met) — $12,50 \pm 4,59$ бала, тоді як у носіїв GG (Val/Val) він становить $4,00 \pm 1,63$ бала ($p < 0,001$). Клінічно значуща тривога (≥ 10 балів за GAD-7) виявляється у 76,5 % носіїв генотипу AA проти 8,7 % носіїв генотипу GG ($p < 0,001$).

3. Для депресивної симптоматики встановлено протилежну закономірність. Найвищий середній показник депресії за шкалою PHQ-9 спостерігається у носіїв генотипу GG (Val/Val) — $10,70 \pm 3,47$ бала, тоді як у носіїв AA (Met/Met) він становить $4,78 \pm 2,66$ бала ($p < 0,001$). Клінічно значуща депресія (≥ 10 балів за PHQ-9) зареєстрована у 78,3 % носіїв генотипу GG проти 4,4 % носіїв генотипу AA ($p < 0,001$).

4. Регресійний аналіз підтверджує різноспрямований характер встановленого зв'язку. Як порівняти з генотипом GG (Val/Val), у носіїв AA (Met/Met) показник тривоги за шкалою GAD-7 був у середньому на 8,50 бала вищим ($\beta = 8,50$; 95 % ДІ: 7,29—9,71; $p < 0,001$), тоді як показник депресії за шкалою PHQ-9 на 5,92 бала був нижчим ($\beta = -5,92$; 95 % ДІ: (-7,03) — (-4,80); $p < 0,001$).

5. Отримані дані обґрунтовують подальше вивчення поліморфізму COMT rs4680 як потенційного біомаркера індивідуальної психоемоційної вразливості та можливого предиктора розвитку тривожно-депресивних розладів за умов тривалого стресового навантаження.

6. Виявлений зв'язок поліморфізму COMT rs4680 із різними клінічними проявами тривоги та депресії створює перспективи для подальшого розвитку персоналізованих підходів до вибору психофармакотерапії.

Список літератури / References

1. Craske MG, Stein MB, Eley TC, et al. Anxiety disorders. *Nature Reviews Disease Primers*. 2017. Vol. 3. Article 17024. DOI: 10.1038/nrdp.2017.24
2. Marx W, Penninx BWJH, Solmi M, et al. Major depressive disorder. *Nature Reviews Disease Primers*. 2023. Vol. 9, No. 1. Article 44. DOI: 10.1038/s41572-023-00454-1
3. Smoller JW. The Genetics of Stress-Related Disorders: PTSD, Depression, and Anxiety Disorders. *Neuropsychopharmacology*. 2016. Vol. 41, No. 1. P. 297–319. DOI: 10.1038/npp.2015.266
4. Grace AA. Dysregulation of the dopamine system in the pathophysiology of schizophrenia and depression. *Nature Reviews Neuroscience*. 2016. Vol. 17, No. 8. P. 524–532. DOI: 10.1038/nrn.2016.57

5. Belujon P, Grace AA. Dopamine System Dysregulation in Major Depressive Disorders. *International Journal of Neuropsychopharmacology*. 2017. Vol. 20, No. 12. P. 1036–1046. DOI: 10.1093/ijnp/pyx056
6. Felger JC, Treadway MT. Inflammation effects on motivation and motor activity: role of dopamine. *Neuropsychopharmacology*. 2017. Vol. 42, No. 1. P. 216–241. DOI: 10.1038/npp.2016.143
7. Bekhbat M, Treadway MT, Felger JC. Inflammation as a Pathophysiologic Pathway to Anhedonia: Mechanisms and Therapeutic Implications. *Current Topics in Behavioral Neurosciences*. 2022. Vol. 58. P. 397–419. DOI: 10.1007/7854_2021_294
8. Lachman HM, Papolos DF, Saito T, et al. Human catechol-O-methyltransferase pharmacogenetics: description of a functional polymorphism and its potential application to neuropsychiatric disorders. *Pharmacogenetics*. 1996. Vol. 6, No. 3. P. 243–250. PMID: 8807664
9. Chen J, Lipska BK, Halim N, et al. Functional analysis of genetic variation in catechol-O-methyltransferase (COMT): effects on mRNA, protein, and enzyme activity in postmortem human brain. *American Journal of Human Genetics*. 2004. Vol. 75, No. 5. P. 807–821. DOI: 10.1086/425589
10. Taylor S. Association between COMT Val158Met and psychiatric disorders: a comprehensive meta-analysis. *American Journal of Medical Genetics Part B: Neuropsychiatric Genetics*. 2018. Vol. 177, No. 2. P. 199–210. DOI: 10.1002/ajmg.b.32556
11. Wang M, Ma Y, Yuan W, et al. Meta-analysis of the COMT Val158Met polymorphism in major depressive disorder: effect of ethnicity. *Journal of Neuroimmune Pharmacology*. 2016. Vol. 11, No. 3. P. 434–445. DOI: 10.1007/s11481-016-9651-3
12. Klein M, Schmoeger M, Kasper S, Schosser A. Meta-analysis of the COMT Val158Met polymorphism in major depressive disorder: the role of gender. *World Journal of Biological Psychiatry*. 2016. Vol. 17, No. 2. P. 147–158. DOI: 10.3109/15622975.2015.1083615
13. Deslauriers J, Acheson DT, Maihofer AX, et al., Marine Resiliency Study Team. COMT Val158Met polymorphism links to altered fear conditioning and extinction are modulated by PTSD and childhood trauma. *Depression and Anxiety*. 2018. Vol. 35, No. 1. P. 32–42. DOI: 10.1002/da.22678
14. He Q, Shen Z, Ren L, et al. The association of catechol-O-methyltransferase (COMT) rs4680 polymorphisms and generalized anxiety disorder in the Chinese Han population. *International Journal of Clinical and Experimental Pathology*. 2020. Vol. 13, No. 7. P. 1712–1719. PMID: 32782694
15. Chmielowiec K, Chmielowiec J, Masiak J, et al. Associations between the COMT rs4680 gene polymorphism and personality dimensions and anxiety in patients with a diagnosis of other stimulants dependence. *Genes*. 2022. Vol. 13, No. 10. Article 1768. DOI: 10.3390/genes13101768
16. Kiive E, Kurrikoff T, Veidebaum T, Harro J. To Each His Own Fear: Gender-Related Association of Anxiety, Substance Use, and Eating Disorders in a Representative Birth Cohort Sample of Young Adults with Either COMT Val158Met Allele. *Neuropsychobiology*. 2024. Vol. 83, No. 1. P. 41–48. DOI: 10.1159/000535912
17. Baekken PM, Skorpén F, Stordal E, et al. Depression and anxiety in relation to catechol-O-methyltransferase Val158Met genotype in the general population: the Nord-Trøndelag Health Study (HUNT). *BMC Psychiatry*. 2008. Vol. 8. Article 48. DOI: 10.1186/1471-244X-8-48
18. Gonda X, Petschner P, Eszlari N, et al. Genetic variants in major depressive disorder: from pathophysiology to therapy. *Pharmacology & Therapeutics*. 2019. Vol. 194. P. 22–43. DOI: 10.1016/j.pharmthera.2018.09.002
19. Park C, Rosenblat JD, Brietzke E, et al. Stress, epigenetics and depression: a systematic review. *Neuroscience & Biobehavioral Reviews*. 2019. Vol. 102. P. 139–152. DOI: 10.1016/j.neubiorev.2019.04.010
20. Van der Auwera S, Peyrot WJ, Milaneschi Y, et al. Genome-wide gene-environment interaction in depression: a systematic evaluation of candidate genes. *American Journal of Medical Genetics Part B: Neuropsychiatric Genetics*. 2018. Vol. 177, No. 1. P. 40–49. DOI: 10.1002/ajmg.b.32593
21. Wang Q, Shelton RC, Dwivedi Y. Interaction between early-life stress and FKBP5 gene variants in major depressive disorder and post-traumatic stress disorder: a systematic review and meta-analysis. *Journal of Affective Disorders*. 2018. Vol. 225. P. 422–428. DOI: 10.1016/j.jad.2017.08.066
22. Meier SM, Deckert J. Genetics of anxiety disorders. *Current Psychiatry Reports*. 2019. Vol. 21, No. 3. Article 16. DOI: 10.1007/s11920-019-1002-7
23. Fawver J, Flanagan M, Smith T, et al. The association of COMT genotype with bupropion treatment response in the treatment of major depressive disorder. *Brain and Behavior*. 2020. Vol. 10, No. 7. Article e01692. DOI: 10.1002/brb3.1692
24. Tang Z, Zhang S, Guo D, Wang H. Association between COMT gene Val108/158Met and antidepressive treatment response: a meta-analysis. *Gene*. 2020. Vol. 734. Article 144333. DOI: 10.1016/j.gene.2020.144333
25. Kurapov A, Danyliuk I, Loboda A, et al. Six months into the war: a first-wave study of stress, anxiety, and depression among in Ukraine. *Frontiers in Psychiatry*. 2023. Vol. 14. Article 1190465. DOI: 10.3389/fpsy.2023.1190465
26. Kurapov A, Kalaitzaki A, Keller V, et al. The mental health impact of the ongoing Russian-Ukrainian war 6 months after the Russian invasion of Ukraine. *Frontiers in Psychiatry*. 2023. Vol. 14. Article 1134780. DOI: 10.3389/fpsy.2023.1134780
27. Lushchak O, Velykodna M, Bolman S, et al. Prevalence of stress, anxiety, and symptoms of post-traumatic stress disorder among Ukrainians after the first year of Russian invasion: a nationwide cross-sectional study. *Lancet Regional Health – Europe*. 2023. Vol. 36. Article 100773. DOI: 10.1016/j.lanepe.2023.100773
28. Martsenkovskiy D, Shevlin M, Ben-Ezra M, et al. Mental health in Ukraine in 2023. *European Psychiatry*. 2024. Vol. 67, No. 1. Article e27. DOI: 10.1192/j.eurpsy.2024.12
29. Goto R, Pinchuk I, Kolodezhny O, et al. Mental Health of Adolescents Exposed to the War in Ukraine. *JAMA Pediatrics*. 2024. Vol. 178, No. 5. P. 480–488. DOI: 10.1001/jamapediatrics.2024.0295

Надійшла до редакції 10.08.2026

Ухвалена до друку 12.08.2026

ДЕНИСОВ Євген Михайлович, кандидат медичних наук, доцент кафедри психіатрії, психотерапії, наркології та медичної психології Донецького національного медичного університету, м. Кропивницький, Україна; <https://orcid.org/0009-0006-8995-7432>; e-mail: yevgen.denisov@gmail.com

КРАСЬОХА-ДЕНИСОВА Вікторія Вікторівна, кандидат медичних наук, лікар-терапевт Клініки Святого Дамініана Цілителя, м. Київ, Україна; <https://orcid.org/0009-0002-7749-7636>

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

KRASOKHA-DENYSOVA Viktoriia, MD, PhD, Physician-therapeutics of Saint Damian Healer Clinic, Kyiv, Ukraine; <https://orcid.org/0009-0002-7749-7636>