

На правах рукописи

ДАВЫДОВА ЮЛИЯ ДМИТРИЕВНА

**ГЕНЕТИЧЕСКИЕ И ЭПИГЕНЕТИЧЕСКИЕ ФАКТОРЫ РАЗВИТИЯ
АГРЕССИВНОГО И ДЕПРЕССИВНОГО ПОВЕДЕНИЯ ЧЕЛОВЕКА**

1.5.7 – генетика

Автореферат

диссертации на соискание ученой степени

кандидата биологических наук

Уфа-2022

Работа выполнена в лаборатории молекулярной генетики человека Института биохимии и генетики – обособленного структурного подразделения Федерального государственного бюджетного научного учреждения Уфимского федерального исследовательского центра Российской академии наук

Научный руководитель:

Хуснутдинова Эльза Камилевна Доктор биологических наук, профессор, член-корреспондент Российской академии образования

Официальные оппоненты:

Полоников Алексей Валерьевич Доктор медицинских наук, профессор
Директор научно-исследовательского института генетической и молекулярной эпидемиологии, заведующий лабораторией статистической генетики и биоинформатики Федерального государственного бюджетного образовательного учреждения высшего образования «Курский государственный медицинский университет» Министерства здравоохранения Российской Федерации

Пчелина Софья Николаевна Доктор биологических наук
Руководитель отдела молекулярно-генетических и нанобиологических технологий НИЦ Федерального государственного бюджетного образовательного учреждения высшего образования «Первый Санкт-Петербургский государственный медицинский университет имени академика И.П. Павлова» Министерства здравоохранения Российской Федерации

Ведущая организация: Федеральное государственное автономное образовательное учреждение высшего образования «Белгородский государственный национальный исследовательский университет» (НИУ «БелГУ»)

Защита диссертации состоится «27» апреля 2022 г. в «__» часов на заседании Диссертационного совета 24.1.218.01 при Уфимском федеральном исследовательском центре Российской академии наук по адресу: 450054, г. Уфа, пр. Октября, 71, конференц-зал ИБГ УФИЦ РАН (ком. № 406).

С диссертацией можно ознакомиться на сайтах ВАК РФ и ИБГ УФИЦ РАН (<http://ibg.anrb.ru/dissertacionnyj-sovet/dissertacii-soiskatelej/>), e-mail: molgen@anrb.ru

Автореферат разослан «__» _____ 2022 г.

Ученый секретарь диссертационного совета 24.1.218.01
доктор биологических наук, доцент



Гульназ Фаритовна Корытина

ОБЩАЯ ХАРАКТЕРИСТИКА РАБОТЫ

Актуальность темы исследования. В настоящий момент не вызывает сомнения, что целый ряд социально-экономических и эпидемиологических факторов нестабильности в современном обществе могут повлечь за собой рост числа расстройств психоэмоциональной сферы, о чем свидетельствуют ежегодные экспертные оценки Всемирной организации здравоохранения (Baron, Richardson, 2004; Смулевич, 2015; WHO, 2017). Среди данной группы состояний стоит особенно отметить агрессивное и депрессивное поведение ввиду их широкой распространенности. Депрессивное расстройство (ДР) – это психическое расстройство, которое сопровождается гипотимией, снижением когнитивного функционирования и двигательной активности, негативной самооценкой и пессимистическим видением своего будущего (Смулевич, 2015). Согласно последним данным, по всему миру насчитывается более 322 млн. человек из разнообразных социальных и возрастных групп, у которых диагностирована депрессивная симптоматика (WHO, 2017), а заметный рост числа случаев тяжелой депрессии среди населения стал наблюдаться в период с 2019 по 2020 гг. на фоне ограничений, введенных в связи с ухудшением эпидемиологической обстановки, вызванной пандемией COVID-19 (Glowacz, Schmits, 2020; Huang, Zhao, 2020; Shader, 2020; Shah et al., 2021). Агрессивное поведение (АП), традиционно рассматриваемое как деструктивная форма коммуникации, в разумных пределах может сопутствовать стремлению к самореализации индивида, повышению его самооценки и конкурентоспособности, необходимо при разрешении возникающих жизненных ситуаций, что позволяет человеку чувствовать себя более уверенным в социуме (Baron, Richardson, 2004). Однако, когда уровень личностной агрессивности повышается и снижается психоэмоциональный самоконтроль индивида, следует говорить о повышении риска совершения правонарушений различного характера.

В свете гипотезы «клинического континуума» психических расстройств, уровень депрессии и агрессии может варьировать среди населения, охватывая состояния от чувств печали/злости как варианта нормы до патологической депрессии/агрессии (Tebeka et al., 2018). Причины, предрасполагающие к манифестации АП и ДР, являются комплексными, и предполагают взаимодействие значительного числа психологических, социально-демографических, генетических и эпигенетических факторов в их этиопатогенезе (Baron, Richardson, 2004; Смулевич, 2015). Многие из них являются общими для данных фенотипов, что определяет необходимость учета их модулирующего воздействия при изучении природы и коморбидности АП и ДР, а также их проявлений вне клинических

групп с целью проведения превентивных мероприятий на индивидуальном уровне для снижения риска развития гиперагрессии и клинической депрессии.

Степень разработанности темы исследования. В настоящий момент проведен ряд близнецовых исследований, подтверждающих роль наследственного компонента в развитии АП и ДР. Так, коэффициент наследуемости агрессивности варьирует от 30 до 81% для различных фенотипов АП (Viding et al., 2005; Tuvblad et al., 2011), в то время как для депрессии он составляет от 29 до 46% (Kendler et al., 2006). По этой причине, при изучении предрасположенности к манифестации АП и ДР все большее значение приобретают молекулярно-генетические методы (генно-кандидатный подход, полногеномный анализ ассоциаций (с англ. Genome-Wide Association Study, GWAS) и др.). Подобного рода исследования проводятся рядом научных групп в большинстве стран мира, однако в понимании молекулярных механизмов АП и ДР, а также их возможной общности, остается много невыясненных вопросов. Согласно полученным ранее данным, значимые для развития АП и ДР локусы вовлечены в регуляцию моноаминергических, гипоталамо-гипофизарно-надпочечниковой, нейротрофической и других систем, в процессы нейрогенеза, клеточной адгезии и синаптической пластичности, а также циркадных ритмов (Валиуллина, 2013; Mick et al., 2014; Pappa et al., 2015; Brevik et al., 2016; Demirkan et al., 2016; Rautiainen et al., 2016; Direk et al., 2017; Mbarek et al., 2017; Howard et al., 2018; Amare et al., 2020; Ip et al., 2021; Yao et al., 2021). Многие из результатов носят противоречивый характер и требуют проведения дополнительных исследований с целью репликации выявленных закономерностей развития АП и ДР на различных популяционных выборках. Также значительный вклад в понимание механизмов развития АП и ДР может внести изучение эпигенетических факторов (метилирование ДНК, микроРНК) (de Carvalho et al., 2021; Duclot, Kabbaj, 2021), что в совокупности с генетическим и средовым компонентом позволит более подробно охарактеризовать молекулярно-генетическую природу предрасположенности к манифестации АП и ДР, что будет способствовать созданию эффективной системы мониторинга, разработке способов ранней диагностики и превентивных мероприятий такого рода нарушений психоэмоциональной сферы.

Цель исследования: поиск ключевых молекулярно-генетических и эпигенетических маркеров риска развития агрессивного и депрессивного поведения с учетом социально-демографических факторов и этнической принадлежности индивидов.

Задачи исследования:

1. Оценить фенотипические вариации уровней агрессивности и депрессивности в зависимости от социально-демографических факторов;
2. Провести анализ ассоциаций 33 полиморфных локусов 23 генов моноаминергических (*SLC6A4*, *DRD4*), гипоталамо-гипофизарно-надпочечниковой (*AVPR1A*, *AVPR1B*, *OXTR*, *FKBP5*, *NR3C1*) и воспалительной (*IL1A*, *IL1B*, *IL18*, *TNF*, *CRP*, *P2RX7*) систем, а также генов, вовлеченных в регуляцию длины хромосомных теломер (*TERT*, *TERC*, *STN1*) и идентифицированных в результате полногеномных исследований (*FYN*, *PCLO*), микроРНК (*MIR135A2*, *MIR124-1*) и мишеней с сайтами связывания микроРНК (*HTR2A*, *HTR1B*, *MRAS*) с показателями агрессивности и депрессивности у 1065 здоровых индивидов 18-25 лет с учетом половой и этнической принадлежности;
3. Провести анализ ген-средовых взаимодействий между генами-кандидатами и социально-демографическими параметрами, детерминирующих формирование различий в уровне агрессивности и депрессивности;
4. Провести исследование связи индивидуальных особенностей агрессивного и депрессивного поведения с маркерами стресса (относительной длины теломерных повторов и числа копий митохондриальной ДНК) с учетом социально-демографических факторов;
5. Оценить уровень метилирования генов-кандидатов у индивидов с различиями в уровне агрессивности и депрессивности;
6. Сконструировать модели полигенного риска для предсказания развития агрессивности и депрессивности.

Научная новизна исследования. Впервые проведено комплексное изучение ряда генетических, эпигенетических и средовых факторов и их вовлеченность в регуляцию уровня агрессивности и депрессивности у психически здоровых индивидов различной этнической принадлежности (русских, татар, удмуртов) в возрастной группе 18-25 лет на основании анализа ассоциаций полиморфных локусов генов *SLC6A4*, *DRD4*, *AVPR1A*, *AVPR1B*, *OXTR*, *FKBP5*, *NR3C1*, *IL1A*, *IL1B*, *IL18*, *TNF*, *CRP*, *P2RX7*, *TERT*, *TERC*, *STN1*, *MIR135A2*, *MIR124-1*, *HTR2A*, *HTR1B*, *MRAS*, *FYN*, *PCLO*, относительной длины теломерных повторов, числа копий митохондриальной ДНК, дифференциального метилирования генов *OXT*, *TNF*, *IL18* и *AVPR1A* с уровнем агрессивности и депрессивности с учетом социально-демографических факторов, а также расчет

показателей полигенного риска (PRS) для уровней агрессивности и депрессивности в популяциях Республики Башкортостан и Удмуртской Республики с учетом их полиэтничности. Установлены этно- и гендер-специфичные ассоциации полиморфных локусов генов *SLC6A4* и *FKBP5* с вариациями уровня агрессивности, а также генов *AVPR1B*, *FYN* и *IL18* – с вариациями уровня депрессивности. Впервые продемонстрирован модулирующий эффект ряда особенностей детско-родительских взаимоотношений (уровня заботы и опеки родителей, числа детей в семье и порядка их рождения, воспитания в полной/неполной семье) на ассоциацию полиморфных локусов в генах *SLC6A4*, *AVPR1A*, *AVPR1B*, *OXTR*, *P2RX7*, *MIR124-1* с вариациями уровня агрессивности, а также генов *SLC6A4*, *AVPR1A*, *P2RX7*, *MIR124-1* – с вариациями уровня депрессивности у психически здоровых индивидов. Установлено, что повышенный риск манифестации депрессивности характерен для индивидов с более высоким уровнем метилирования промоторного региона гена *OXTR*, а также с более низким уровнем метилирования первого экзона гена *AVPR1A*. Впервые сконструированы модели полигенного риска развития повышенной агрессивности и депрессивности, включающие информативные генетические и средовые факторы, у психически здоровых индивидов.

Теоретическая и практическая значимость исследования. В рамках данного исследования выявлены закономерности, которые представляют значительный интерес для глубинного понимания генетических, эпигенетических и социально-демографических механизмов формирования агрессивности и депрессивности у психически здоровых индивидов. Сконструированы модели полигенного риска развития повышенной агрессивности и депрессивности, включающие информативные генетические и социально-демографические параметры, позволяющие приблизиться к разработке диагностического комплекса по выявлению и психокоррекции, а также превенции агрессивного и депрессивного поведения в рамках персонализированной медицины. Кроме того, материалы данного исследования могут быть включены в специализированные курсы для подготовки специалистов на биологических, психологических, социологических и медицинских факультетах ВУЗов.

Методология и методы исследования. Основные подходы, лежащие в основе методологии данного исследования, определены в соответствии с новыми знаниями об этиопатогенезе агрессивного и депрессивного поведения человека, и базировались на использовании актуальных молекулярно-генетических и психологических методах анализа. С целью проведения молекулярно-генетического исследования была

сформирована репрезентативная выборка индивидов различной половой и этнической принадлежности, а также были использованы актуальные в настоящий момент методы анализа генома, включающие выделение геномной ДНК методом фенольно-хлороформной экстракции, полимеразную цепную реакцию синтеза ДНК (ПЦР, в том числе ПЦР в реальном времени (технологии TaqMan, KASP), а также количественная и метил-чувствительная ПЦР) и секвенирование ДНК. Психологическое тестирование осуществлялись при помощи опросника уровня агрессивности Басса-Перри (с англ. Buss-Perry Aggression Questionnaire, BPAQ-29) и шкалы депрессии Бека (с англ. Beck Depression Inventory, BDI). Сбор информации социального характера осуществлялся методом анкетирования, включающего вопросы об этнической принадлежности до трех поколений, особенностях детско-родительских отношений, уровне доходов семьи, числа детей в семье и порядка их рождения, наличия хронических заболеваний, табакокурения и других факторах. Статистическая и биоинформатическая обработка данных проводилась с использованием релевантных статистических критериев и методов анализа (в частности, непараметрических критериев, линейного и логистического регрессионного анализа, точного критерия Фишера, полигенной оценки риска).

Положения, выносимые на защиту

1. На вариации уровня агрессивности и депрессивности у психически здоровых индивидов оказывают влияние такие социально-демографические факторы, как половая и этническая принадлежность, возраст, число детей в семье и порядок их рождения, уровень доходов, табакокурение и стиль родительского воспитания;
2. Существует гендер- и этноспецифичный характер ассоциации полиморфных локусов генов *SLC6A4* и *FKBP5* с фенотипическими вариациями в уровне агрессивности, а также полиморфных локусов генов *AVPR1B*, *IL18* и *FYN* – в уровне депрессивности;
3. Ассоциация полиморфных локусов в генах *SLC6A4*, *AVPR1A*, *AVPR1B*, *OXTR*, *P2RX7*, *MIR124-1* с вариациями уровня агрессивности, а также *SLC6A4*, *AVPR1A*, *P2RX7*, *MIR124-1* – с вариациями уровня депрессивности обусловлена модулирующим эффектом ряда особенностей детско-родительских взаимоотношений (уровнем заботы и опеки, числом детей в семье и порядком их рождения, воспитанием в полной/неполной семье);
4. Изменение относительной длины теломерных повторов обусловлено воздействием таких социально-демографических параметров, как возраст и место воспитания, а

числа копий митохондриальной ДНК – возрастом и наличием случаев жестокого обращения в детстве;

5. Повышенный риск манифестации депрессивности характерен для индивидов с более высоким уровнем метилирования промоторного региона гена *OXT*, а также с более низким уровнем метилирования первого экзона гена *AVPR1A*;
6. Сконструированы модели полигенного риска развития повышенной агрессивности и депрессивности, включающие информативные генетические и средовые факторы, у психически здоровых индивидов.

Степень достоверности и апробация работы. Достоверность полученных результатов в ходе комплексного изучения ряда генетических, эпигенетических и средовых факторов и их вовлеченности в регуляцию уровня агрессивности и депрессивности подтверждается проведением исследования на репрезентативной выборке с использованием валидных психологических, а также актуальных в настоящий момент молекулярно-генетических и биоинформатических методов. Выводы, сформулированные по результатам диссертационной работы, соответствуют поставленным задачам. Основные положения диссертационной работы были представлены на российских и международных научно-практических мероприятиях, включая Международный конгресс «VII съезд Вавиловского общества генетиков и селекционеров, посвященный 100-летию кафедры генетики СПбГУ, и ассоциированные симпозиумы» (Санкт-Петербург, 2019), Международную научно-практическую конференцию «Мультидисциплинарные аспекты персонифицированного подхода к проблемам психического здоровья» (Москва, 2019), 50-е и 51-е ежегодное собрание Ассоциации генетики поведения «The 50th/51th annual meeting of the Behavior Genetics Association» (Virtual, 2020, 2021), 33-й ежегодный конгресс Европейского колледжа психофармакологии «The 33rd ECNP Congress» (Virtual, 2020), XXVIII Международную конференцию студентов, аспирантов и молодых ученых «Ломоносов» (Zoom, 2021), IX Международную школу молодых ученых по молекулярной генетике «Геномика XXI века – от исследования геномов к генетическим технологиям» (Zoom, 2021) и IX Съезд Российского общества медицинских генетиков (Zoom, 2021).

Личный вклад автора. Определение темы, цели и задач диссертационной работы проводилось совместно с научным руководителем, д.б.н, проф. Хуснутдиновой Э.К. Формирование литературного обзора по теме исследования, экспериментальная работа, заключающаяся в проведении психологического тестирования, формировании выборки (с последующим выделением ДНК) и генотипировании (ПЦР, ПЦР в реальном времени

(TaqMan и KASP), количественная ПЦР, метил-чувствительная ПЦР) автором были выполнены самостоятельно. Часть статистической обработки выполнена в соавторстве со старшим научным сотрудником лаборатории молекулярной генетики человека Института биохимии и генетики Уфимского федерального исследовательского центра Российской академии наук, к.б.н. Казанцевой Анастасией Валерьевной. Подготовка рукописи настоящей диссертационной работы и автореферата, а также материалов для публикаций лично проводились автором.

Публикации. Автор имеет 54 печатные работы. Из них 23 статьи, в том числе 17 – в рецензируемых научных журналах, рекомендуемых ВАК РФ.

Соответствие научно-квалификационной работы паспорту научной специальности. Диссертационная работа «Генетические и эпигенетические факторы развития агрессивного и депрессивного поведения человека» соответствует паспорту научной специальности 1.5.7 – «Генетика», охватывающей проблемы генетики количественных признаков, генетики человека и посвящена изучению социально-демографических, генетических и эпигенетических основ агрессивного и депрессивного поведения человека.

Структура и объем работы. Рукопись диссертационной работы написана по классической схеме и включает введение, литературный обзор, описание материалов и методов исследования, результаты и их обсуждение, заключение, выводы и список цитированной литературы, который содержит 319 зарубежных и отечественных источников. Диссертационная работа изложена на 286 страницах машинописного текста, содержит 57 таблиц, 57 рисунков и дополнена 3 приложениями.

МАТЕРИАЛЫ И МЕТОДЫ ИССЛЕДОВАНИЯ

Материалы исследования. С информированного согласия в исследовании приняли участие 1065 здоровых индивидов (79,25% женщин; средний возраст $19,53 \pm 1,75$ лет) (русских – 357, татар – 340, удмуртов – 234, индивидов смешанной этнической принадлежности – 134), не состоявших на учете у психиатра или нарколога и отрицающих у себя отягощенную наследственность по психическим заболеваниям.

Методы исследования. Психологическое тестирование осуществлялись при помощи опросника уровня агрессивности Басса-Перри и шкалы депрессии Бека. Выделение ДНК из периферической крови было осуществлено стандартным методом фенольно-хлороформной экстракции (Mathew et al., 1984). Анализ полиморфных локусов

гена *SLC6A4* проводился как методом ПЦР с последующим электрофоретическим разделением фрагментов, так и методом ПЦР в реальном времени. Исследование полиморфных локусов генов *DRD4*, *HTR1B*, *AVPR1A*, *AVPR1B* и *OXTR* также проводилось методом ПЦР в режиме реального времени на амплификаторе CFX96 (Bio-Rad, США) по технологии TaqMan, а генов *FKBP5*, *NR3C1*, *IL1A*, *IL1B*, *IL18*, *TNF*, *CRP*, *P2RX7*, *TERT*, *TERC*, *OBFC1*, *MIR135A2*, *MIR124-1*, *HTR2A*, *MRAS*, *FYN* и *PCLO* – по технологии конкурентной аллель-специфичной ПЦР KASP™. Анализ относительной длины теломерных повторов и числа копий митохондриальной ДНК проводился методом количественной ПЦР. Анализ дифференциально метилированных CpG-сайтов проводился методом метил-чувствительной ПЦР в реальном времени с анализом кривой плавления высокого разрешения с последующим секвенированием по Сэнгеру. Работа частично выполнена на оборудовании ЦКП «Биомика» (Отделение биохимических методов исследований и нанобиотехнологии РЦКП «Агидель») и УНУ «КОДИНК».

Статистическая обработка данных. Оценка частот аллелей и генотипов изученных локусов были проведены в программе PLINK v. 1.9. Анализ ассоциаций социально-демографических параметров с уровнем агрессивности и депрессивности проводился при помощи непараметрического критерия Манна-Уитни (программа «SPSS v. 21.0»). Оценка основного эффекта полиморфных локусов генов-кандидатов и ген-средовых взаимодействий в вариациях уровня агрессивности и депрессивности была проведена с использованием линейного регрессионного анализа в программе PLINK v. 1.9. Показатель полигенного риска (с англ. Polygenic Risk Score, PRS) для уровней агрессивности и депрессивности рассчитывался на основании взвешенных и невзвешенных эффектов (регрессионных коэффициентов β), полученных для каждого изученного локуса по итогам линейного регрессионного анализа (Choi et al., 2020). Для выявления ассоциации между уровнем метилирования CpG-сайтов в генах *OXT*, *AVPR1A*, *TNF* и *IL18* с уровнем агрессивности и депрессивности (или социально-демографическими параметрами) была проведена статистическая обработка результатов с использованием точного критерия Фишера для небольших групп. Анализ ассоциации относительной длины теломерных повторов и числа копий митохондриальной ДНК с фенотипическими вариациями уровня агрессивности и депрессивности проводился с использованием линейного регрессионного анализа в среде программирования R v. 4.1.2.

Дизайн исследования продемонстрирован на рисунке 1.

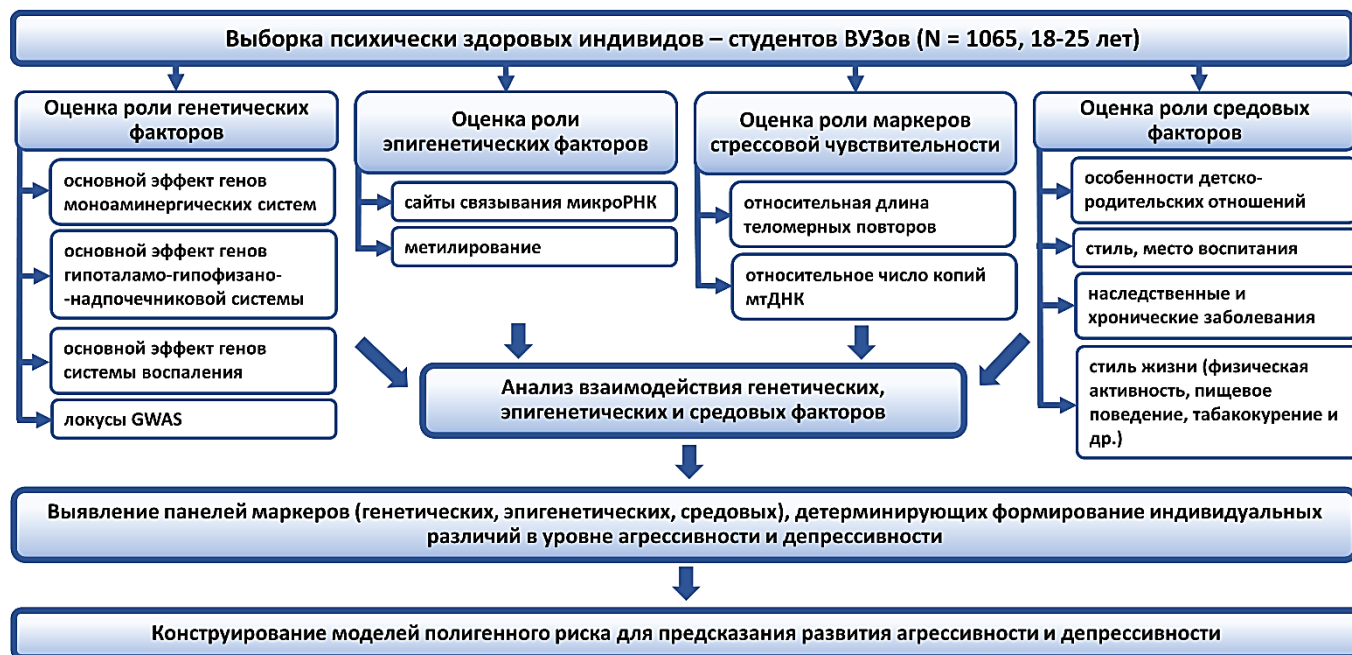


Рисунок 1 – Дизайн исследования.

РЕЗУЛЬТАТЫ И ОБСУЖДЕНИЕ

Анализ ассоциации социально-демографических параметров с индивидуальными вариациями уровня агрессивности и депрессивности

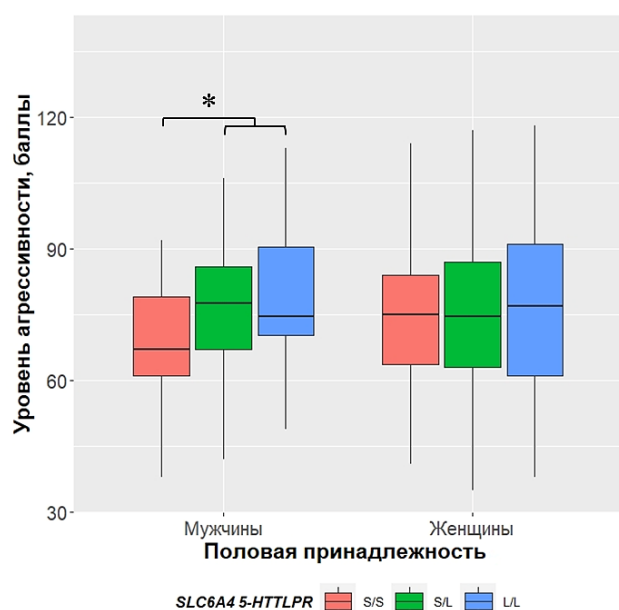
На сегодняшний день существует две основных гипотезы относительно корреляции агрессии и депрессии: 1) для депрессии не характерны агрессивные проявления (Бохан и др., 2013; Абрамова и др., 2014; Смулевич, 2015); 2) депрессия может быть как причиной, так и следствием агрессии (Wolfersdorf, Kiefer, 1998; Бохан и др., 2013; Абрамова и др., 2014). В результате корреляционного анализа нами не было обнаружено взаимосвязи между уровнями агрессивности и депрессивности ($r = 0,023$; $P = 0,449$).

В рамках данного исследования было выявлено влияние ряда социально-демографических параметров (половой и этнической принадлежности, возраста, числа детей в семье и порядка их рождения, уровня доходов, табакокурения, стиля родительского воспитания) на вариации уровня агрессивности и депрессивности. В результате статистического анализа было установлено, что женщины были более склонны к развитию повышенной депрессивности по сравнению с мужчинами ($P = 0,004$). Кроме того, был выявлен этноспецифичный характер ассоциаций уровня агрессивности и депрессивности. Так, индивиды татарской этнической принадлежности в среднем демонстрировали меньший уровень агрессивности и депрессивности по сравнению с индивидами из других этнических групп ($P < 0,001$). Также важным фактором, обуславливающим индивидуальные вариации в уровне агрессивности и депрессивности,

является уровень дохода в семье. В нашем исследовании было выявлено статистически значимое повышение уровня агрессивности ($P = 0,038$) и депрессивности ($P = 0,003$) в группе лиц, воспитывавшихся в семьях с низким уровнем дохода. Дальнейший анализ стиля родительского воспитания выявил значительную ассоциацию уровня материнской/отцовской заботы и опеки с уровнем агрессивности и депрессивности: чем выше был уровень заботы, тем ниже были показатели агрессивности и депрессивности ($P < 0,001$), а также чем выше уровень опеки, тем выше показатели агрессивности и депрессивности ($P < 0,001$). Кроме того, было выявлено влияние такого фактора, как «число детей в семье (трое и более)», на уровень агрессивности: индивиды из многодетных семей демонстрировали более низкий уровень агрессивности по сравнению с индивидами из семей с двумя детьми или являющихся единственными в семье ($P = 0,048$). Индивиды, рожденные третьими детьми в семье и младше, также характеризовались более низкими показателями агрессивности ($P = 0,016$) и депрессивности ($P = 0,022$) по сравнению со вторыми детьми в семье и первенцами. Также было выявлено повышение показателей агрессивности у индивидов с никотиновой зависимостью ($P = 0,038$), показателей депрессивности у индивидов, которые имели опыт курения в прошлом ($P = 0,014$), и обнаружена корреляция возраста респондентов с уровнем депрессивности: средние показатели депрессивности снижались с возрастом испытуемых ($P = 0,002$).

Анализ ассоциаций полиморфных локусов генов нейромедиаторных систем с вариациями уровня агрессивности и депрессивности

Как известно, формирование АП и ДР может быть связано с функциональной активностью нейромедиаторных систем (Nestler, Carlezon, 2006; Бохан и др., 2013). В



результате линейного регрессионного анализа полиморфных локусов генов переносчика серотонина (*SLC6A4*: 5-HTTLPR и rs1042173) и рецептора дофамина (*DRD4*: rs1800955) с уровнем агрессивности и депрессивности была показана ассоциация аллеля 5-HTTLPR*L в гене *SLC6A4* с повышенной агрессивностью у мужчин ($\beta = 5,52$; $P = 0,01$) (рисунок 2).

Рисунок 2 – Распределение средних показателей агрессивности у индивидов с различными генотипами по локусу *SLC6A4**5-HTTLPR в исследуемых группах. * $P < 0,05$.

Анализ ассоциаций полиморфных локусов генов гипоталамо-гипофизарно-надпочечниковой системы с вариациями уровня агрессивности и депрессивности

Важнейшим звеном, вовлеченным в регуляцию психоэмоциональной сферы, является гипоталамо-гипофизарно-надпочечниковая система (Валиуллина, 2013; Данилкина, 2015). В результате линейного регрессионного анализа полиморфных локусов генов аргинин-вазопрессиновых рецепторов (*AVPR1A*: *rs1042615* и *rs3803107*; *AVPR1B*: *rs33911258* и *rs28632197*), рецептора окситоцина (*OXTR*: *rs53576*, *rs237911*, *rs7632287*, *rs2254298*, *rs2228485* и *rs13316193*), FK506-связывающего белка-5 (*FKBP5*: *rs3800373* и *rs1360780*) и глюкокортикоидного рецептора (*NR3C1*: *rs41423247*) с уровнем агрессивности и депрессивности показана ассоциация аллеля *rs28632197**A в гене *AVPR1B* с повышенной депрессивностью в этнической группе русских ($\beta = 2,01$; $P = 0,01$) (рисунок 3А) и *rs3800373**G в гене *FKBP5* с повышенной агрессивностью в этнической группе удмуртов ($\beta = 4,53$; $P = 0,01$) (рисунок 3Б).

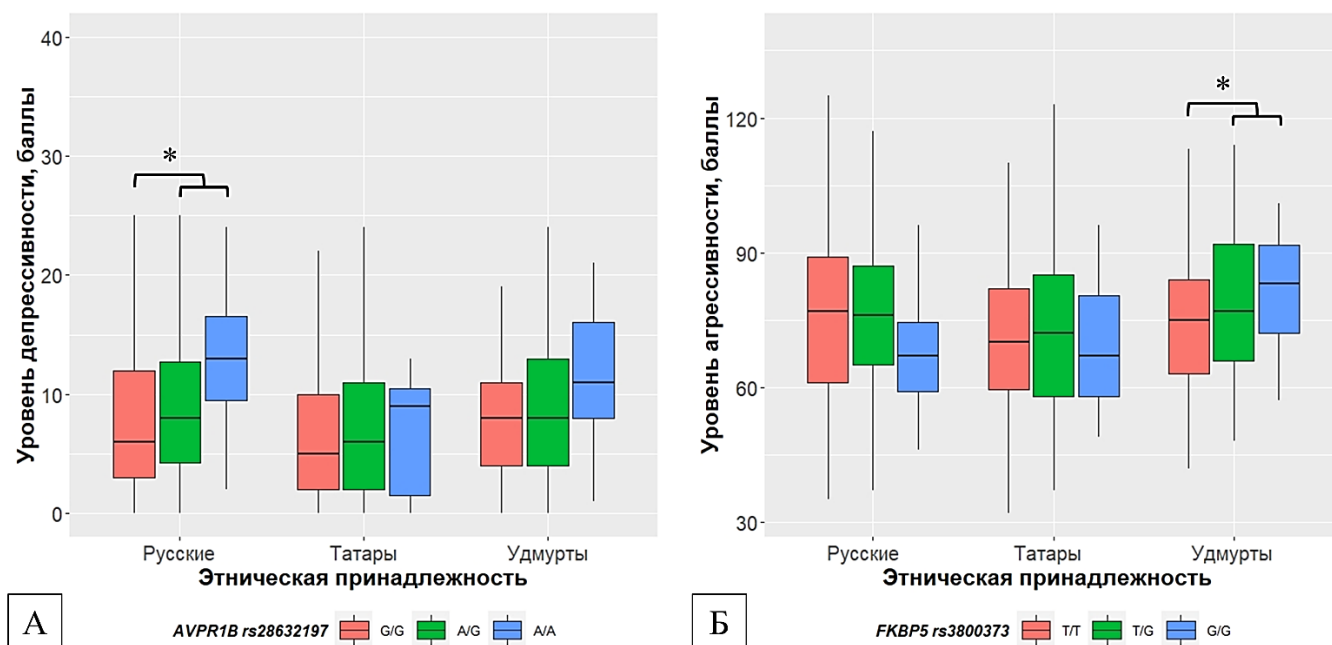


Рисунок 3 – Распределение средних показателей депрессивности у индивидов с различными генотипами по локусу *AVPR1B***rs28632197* (А) и показателей агрессивности у индивидов с различными генотипами по локусу *FKBP5***rs3800373* (Б) в исследуемых группах. * $P < 0,05$.

Анализ ассоциаций полиморфных локусов генов системы воспалительного ответа с вариациями уровня агрессивности и депрессивности

Интересной гипотезой при изучении причин развития АП и ДР является теория о наличии воспалительного процесса в организме (Das et al., 2016; Miller, Raison, 2016;

Köhler et al., 2017; Takahashi et al., 2018). В результате линейного регрессионного анализа полиморфных локусов генов С-реактивного белка (*CRP*: *rs3093077*), интерлейкина-1 α (*IL1A*: *rs1800587*), интерлейкина-1 β (*IL1B*: *rs16944*), интерлейкина-18 (*IL18*: *rs187238*), фактора некроза опухоли (*TNF*: *rs1041981* и *rs1800629*) и пуриnergического рецептора-7 (*P2RX7*: *rs2230912*) с уровнем агрессивности и депрессивности показана ассоциация аллеля *rs187238*G* гена *IL18* с пониженной депрессивностью у женщин ($\beta = -1,05$; $P = 0,007$) (рисунок 4А) и в этнической группе русских ($\beta = -1,75$; $P = 0,008$) (рисунок 4Б).

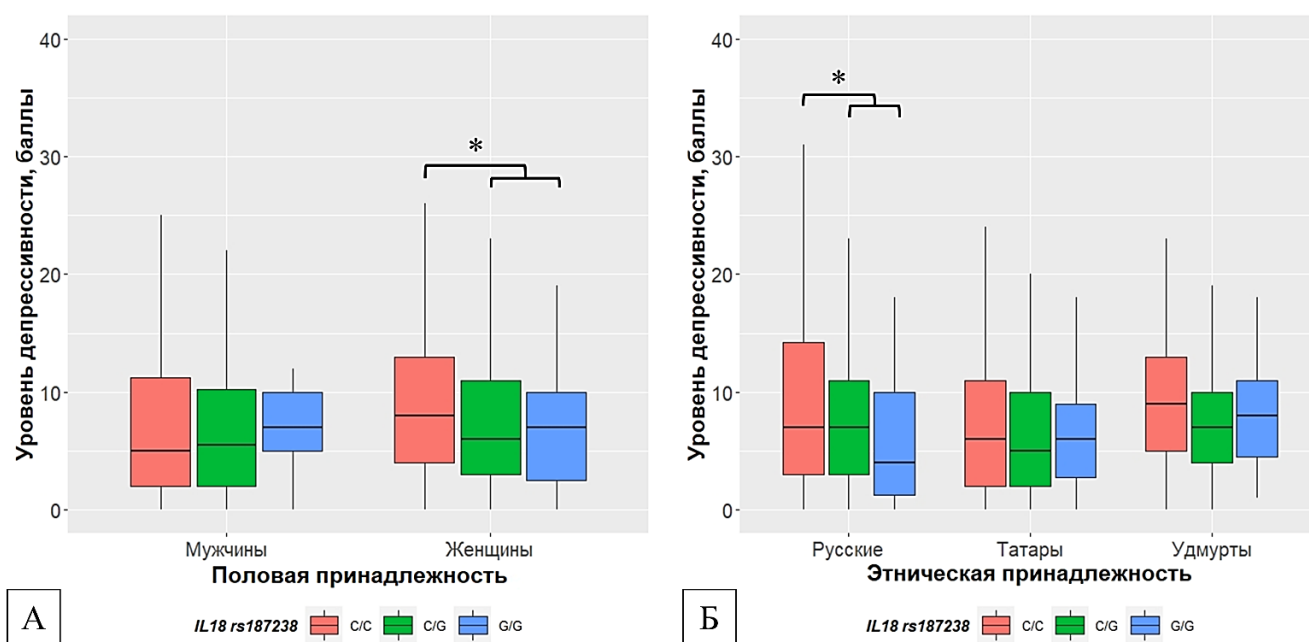
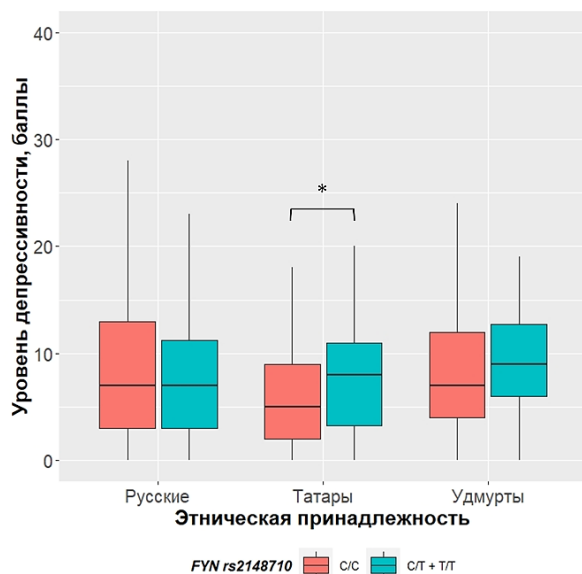


Рисунок 4 – Распределение средних показателей депрессивности у индивидов с различными генотипами по локусу *IL18*rs187238* в выборке в зависимости от половой (А) и этнической (Б) принадлежности. * $P < 0,05$.

Репликативное исследование локусов, ассоциированных с агрессией и депрессией, по результатам полногеномных анализов ассоциаций (GWAS)

Одним из наиболее перспективных методов изучения многофакторных признаков, в том числе поведенческих, является полногеномный анализ ассоциаций, целью которого является анализ ассоциаций между сотнями тысяч геномных вариантов и различными фенотипическими признаками в популяции. Нами был проведен репликативный анализ ассоциаций полиморфных локусов генов, вовлеченных в АП и ДР, согласно результатам GWAS. Среди таковых были: полиморфный локус *rs2148710* в гене нерецепторной тирозинкиназы (*FYN*), ассоциированный с чертами гнева как фенотипа АП (Mick et al., 2014), и полиморфный локус *rs2715157* в гене белка piccolo (*PCLO*), ассоциированный с ДР (Mbarek et al., 2017). В результате линейного регрессионного анализа была выявлена



ассоциация аллеля *rs2148710*Т* гена *FYN* с повышенной депрессивностью в этнической группе татар ($\beta = 1,94$; $P = 0,002$) (рисунок 5).

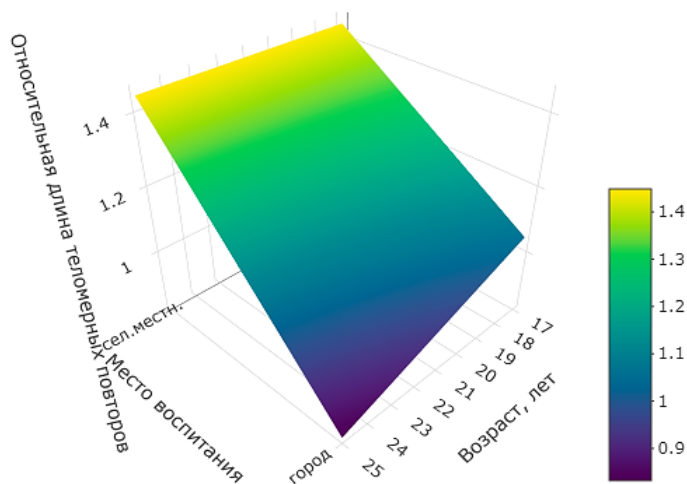
Рисунок 5 – Распределение средних показателей депрессивности у индивидов с различными генотипами по локусу *FYN*rs2148710* в исследуемых группах. * $P < 0,05$.

Анализ ген-средовых взаимодействий, обуславливающих вариации уровня агрессивности и депрессивности

Дальнейший анализ ген-средовых взаимодействий позволил выявить модулирующий эффект ряда социально-демографических параметров на генетическую ассоциацию с уровнем агрессивности и депрессивности. Так, была обнаружена ассоциация аллеля *rs1042173*Т* гена переносчика серотонина (*SLC6A4*) с повышенной агрессивностью ($\beta = 0,35$; $P = 0,001$) и депрессивностью ($\beta = 5,86$; $P = 0,001$) в случае воспитания в условиях низкого уровня отцовской заботы; аллеля *rs1042615*А* гена аргинин-вазопрессинового рецептора 1А (*AVPR1A*) с повышенной агрессивностью ($\beta = 0,26$; $P = 0,01$) и пониженной депрессивностью ($\beta = -5,87$; $P = 0,01$) у лиц, воспитывавшихся в условиях высокого или низкого уровня материнской опеки, соответственно. Показана ассоциация аллеля *rs33911258*А* гена аргинин-вазопрессинового рецептора 1В (*AVPR1B*) с пониженной агрессивностью в случае воспитания в условиях высокого уровня отцовской заботы ($\beta = -0,34$; $P = 0,01$); аллеля *rs53576*А* гена окситоцинового рецептора (*OXTR*) с пониженной агрессивностью у лиц, являющихся единственными детьми в семье ($\beta = -0,31$; $P = 0,01$); аллеля *rs2230912*С* гена пуринергического рецептора-7 (*P2RX7*) с повышенной агрессивностью ($\beta = 0,35$; $P = 0,005$) и депрессивностью ($\beta = 6,01$; $P = 0,005$) у старших детей в семье, а также с пониженной депрессивностью у индивидов, воспитывавшихся в условиях высокого уровня материнской заботы ($\beta = -6,03$; $P = 0,01$). Кроме того, обнаружена ассоциация аллеля *rs531564*С* гена микроРНК *MIR124-1* с повышенной агрессивностью ($\beta = 0,45$; $P = 0,01$) и депрессивностью ($\beta = 7,64$; $P = 0,01$) у индивидов, воспитывавшихся в неполных семьях.

Анализ ассоциаций относительной длины теломерных повторов с вариациями уровня агрессивности и депрессивности

За последние годы было опубликовано множество работ, свидетельствующих о связи между длиной теломерных повторов и развитием онкопатологии (Mons et al., 2017), что способствовало попыткам экстраполировать данную закономерность и на другие признаки, включая психологические. В результате проведенного анализа не было выявлено ассоциации относительной длины теломерных повторов с вариациями уровня агрессивности ($F = 0,36$; $P = 0,55$) и депрессивности ($F = 2,02$; $P = 0,15$). Однако было обнаружено влияние таких факторов, как «место воспитания» и «возраст испытуемого» на относительную длину теломерных повторов. Так, относительная средняя длина теломерных повторов была ниже у индивидов, воспитывавшихся в городской среде, по сравнению с индивидами из сельской местности, а также достоверно снижалась с увеличением возраста испытуемых ($F = 7,50$; $P = 0,0006$) (рисунок 6).



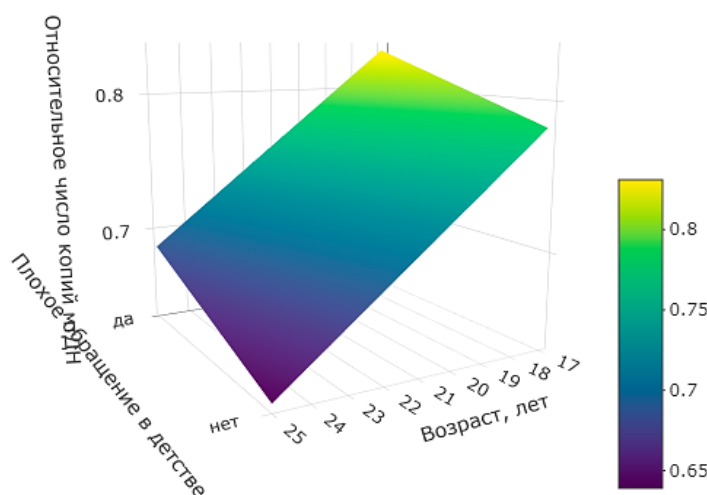
сравнению с индивидами из сельской местности, а также достоверно снижалась с увеличением возраста испытуемых ($F = 7,50$; $P = 0,0006$) (рисунок 6).

Рисунок 6 – Ассоциация относительной длины теломерных повторов в сочетании с такими социально-демографическими параметрами, как «место воспитания» и «возраст испытуемых».

Анализ ассоциаций относительного числа копий митохондриальной ДНК с вариациями уровня агрессивности и депрессивности

Хотя мало что известно о точных механизмах, которые приводят к изменению числа копий митохондриальной ДНК, предполагается, что генетические и экологические факторы, а также хронический стресс, являются ключевыми в этом процессе (Castellani et al., 2020). По этой причине рядом авторов было высказано предположение, что относительное число копий митохондриальной ДНК может выступать в качестве биомаркера стресса, вариации которого могут быть характерны для психопатологий различного характера. В настоящей работе не было выявлено ассоциации относительного числа копий митохондриальной ДНК с вариациями уровня агрессивности ($F = 0,29$; $P = 0,59$) и депрессивности ($F = 0,05$; $P = 0,81$). Однако было обнаружено влияние таких факторов, как «жестокое обращение в детстве» и «возраст испытуемых» на относительное

число копий митохондриальной ДНК. Так, относительное число копий митохондриальной ДНК было выше у индивидов, в воспитании которых было отмечено жестокое



родительское отношение, а также достоверно снижалось с увеличением возраста ($F = 10,83$; $P < 0,0001$) (рисунок 7).

Рисунок 7 – Ассоциация относительного числа копий митохондриальной ДНК в сочетании с такими социально-демографическими параметрами, как «жестокое обращение в детстве» и «возраст испытуемых».

Конструирование предиктивных регрессионных моделей уровня агрессивности и депрессивности с помощью оценки полигенного риска

В настоящей работе было проведено конструирование предиктивных моделей уровня агрессивности и депрессивности с помощью оценки полигенного риска (PRS) на основании результатов генотипирования 25 полиморфных вариантов генов, идентифицированных в полногеномных анализах ассоциаций, генов серотонинергической, дофаминергической, гипоталамо-гипофизарно-надпочечниковой систем, генов медиаторов воспаления, генов микроРНК и генов-мишеней с сайтами связывания микроРНК, а также генов теломераз. В каждой группе (в общей выборке, а также среди женщин, мужчин, индивидов русской, татарской, удмуртской этнических принадлежностей) проводилось конструирование четырех различных PRS моделей, в которых зависимыми переменными были уровень депрессивности или агрессивности. В модели 1 в качестве предикторов был включен показатель PRS; в модели 2 – половая, этническая принадлежность, возраст; в модели 3 – PRS, половая, этническая принадлежность, возраст; в модели 4 – PRS, половая, этническая принадлежность, возраст и другие со статистически значимым эффектом.

Для депрессивности во всех группах была продемонстрирована статистическая значимость модели 1 (объясняла до 2,33% вариации уровня депрессивности, $P = 3,42e-07$), модели 2 (до 2,5%, $P = 1,207e-05$), модели 3 (до 14,39% вариации, $P = 1,15e-09$) в уровне депрессивности. На конечном этапе анализа в настоящей работе с помощью алгоритма поочередного исключения независимых переменных были выбраны предикторы, которые оказывают значимый позитивный эффект на увеличение прогностической силы регрессионной модели (модель 4), в том числе: 1) в общей выборке ($P < 2,2e-16$; $r^2 =$

15,07%) такими предикторами выступали половая / этническая принадлежности, возраст, уровень дохода, табакокурение, уровень материнской / отцовской заботы и опеки; 2) в группе женщин ($P < 2,2e-16$; $r^2 = 17,75\%$) – этническая принадлежность, возраст, уровень дохода, табакокурение, уровень материнской / отцовской заботы и опеки, наличие хронических заболеваний; 3) в группе мужчин ($P = 7,46e-06$; $r^2 = 20,32\%$) – этническая принадлежность, возраст, табакокурение, уровень материнской заботы, порядок рождения, возраст матери при рождении; 4) в этнической группе русских ($P = 4,792e-09$; $r^2 = 25,81\%$) – половая принадлежность, уровень материнской / отцовской заботы и опеки, наличие хронических заболеваний, воспитание в билингвальной семье; 5) в этнической группе татар ($P = 3,13e-12$; $r^2 = 21,27\%$) – половая принадлежность, возраст, уровень доходов, статус табакокурения, уровень отцовской опеки, порядок рождения, возраст матери при рождении; 6) в этнической группе удмуртов ($P = 1,72e-04$; $r^2 = 14,65\%$) – половая принадлежность, место воспитания и случаи жестокого обращения в детстве (рисунок 8).

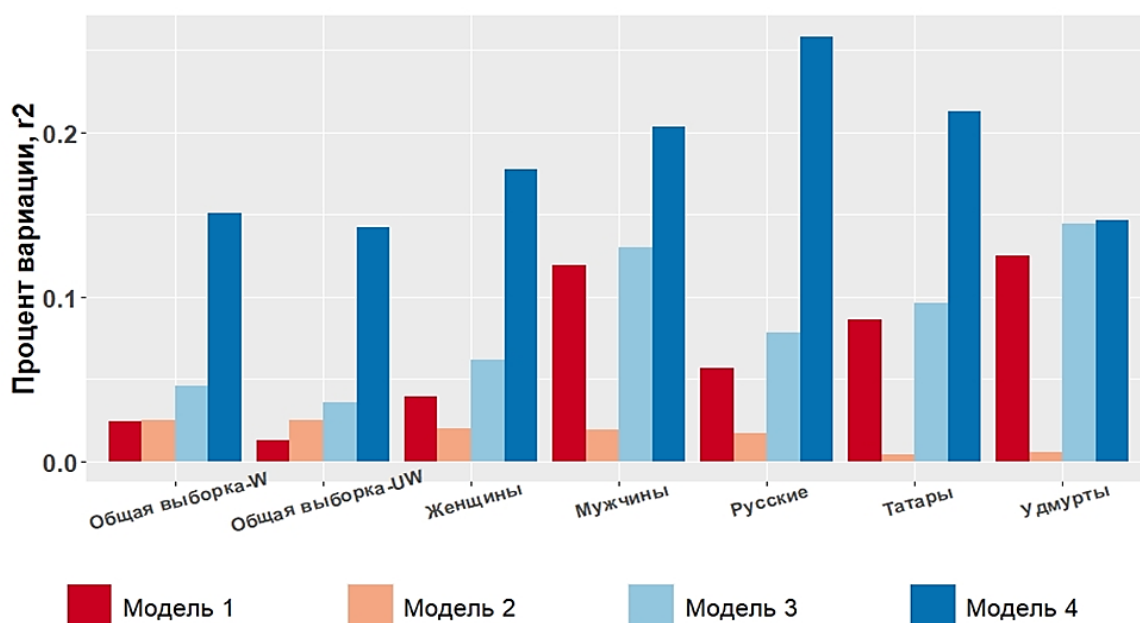


Рисунок 8 – Процент вариации в уровне депрессивности в разных группах. W – модель, основанная на взвешенных эффектах (регрессионных коэффициентах) при расчете PRS; UW – модель, основанная на невзвешенных эффектах при расчете PRS.

В процессе конструирования предиктивных регрессионных моделей уровня агрессивности с помощью PRS была проведена серия линейных регрессионных анализов в разных группах: в общей выборке, среди женщин, мужчин, индивидов русской, татарской, удмуртской этнических принадлежностей. Во всех группах была показана статистическая значимость модели 1 (объясняла до 2,36% вариации уровня агрессивности, $P = 2,74e-07$), модели 2 (до 1,3%, $P = 0,016$), модели 3 (до 14,77% вариации, $P = 1,916e-07$) в уровне

агрессивности. На конечном этапе анализа были выбраны предикторы, которые оказывают значимый позитивный эффект на увеличение прогностической силы регрессионной модели (модель 4), в том числе: 1) в общей выборке ($P = 1,903e-11$; $r^2 = 9,36\%$) такими предикторами выступали половая / этническая принадлежности, уровень дохода, табакокурение, уровень материнской и отцовской заботы и опеки, порядок рождения, случаи жестокого обращения в детстве; 2) в группе женщин ($P = 5,739e-11$; $r^2 = 11,10\%$) – этническая принадлежности, уровень дохода, табакокурение, уровень материнской / отцовской заботы и опеки, порядок рождения, случаи жестокого обращения в детстве; 3) в группе мужчин ($P = 5,42e-04$; $r^2 = 23,10\%$) – этническая принадлежность, возраст, уровень материнской заботы, порядок рождения, место воспитания и вес при рождении; 4) в этнической группе русских ($P = 0,004$; $r^2 = 16,28\%$) – половая принадлежность, возраст, уровень доходов в семье, статус табакокурения, уровень материнской опеки и отцовской заботы, случаи жестокого обращения в детстве, вес при рождении; 5) в этнической группе татар ($P = 1,714e-09$; $r^2 = 18,86\%$) – половая принадлежность, уровень доходов, табакокурение, уровень родительской опеки, порядок рождения, место воспитания, срок пренатального развития, воспитания в полной / неполной семье, возраст матери на момент рождения ребенка; 6) в этнической группе удмуртов ($P = 0,002$; $r^2 = 21,14\%$) – половая принадлежность, возраст, уровень доходов, статус табакокурения, уровень отцовской заботы и опеки, наличие хронических заболеваний, второй порядок рождения и наличие сиблинга, воспитание в билингвальной семье (рисунок 9).

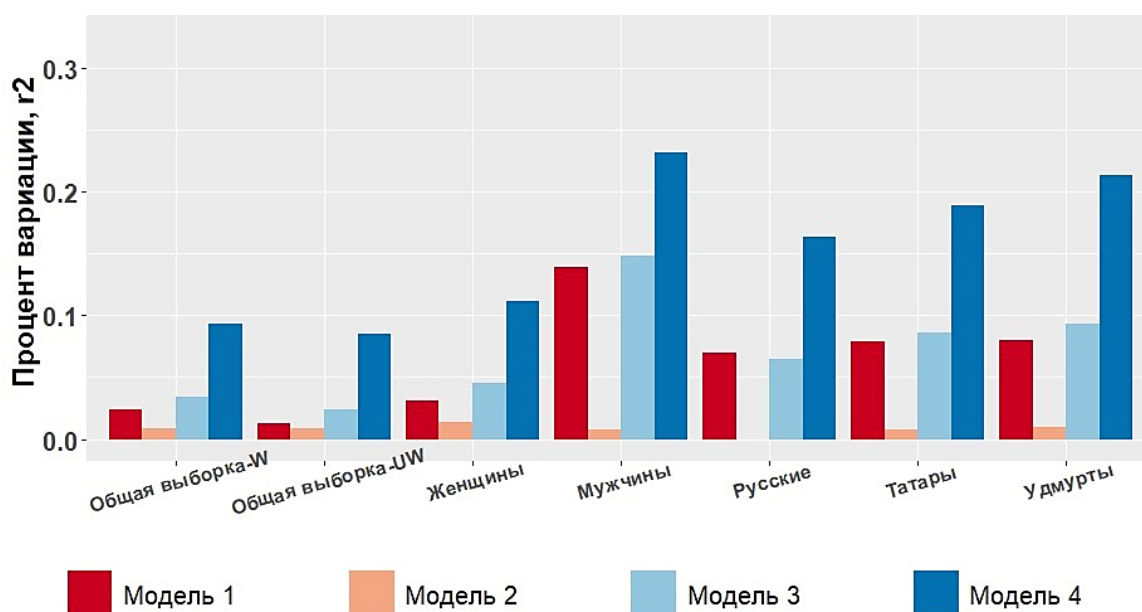


Рисунок 9 – Процент вариации в уровне агрессивности в разных группах. W – модель, основанная на взвешенных эффектах (регрессионных коэффициентах) при расчете PRS; UW – модель, основанная на невзвешенных эффектах при расчете PRS.

Полученные результаты конструирования предиктивных моделей уровня агрессивности и депрессивности свидетельствуют в пользу значимой прогностической силы моделей, основанных на одновременном включении как генетических, так и средовых предикторов.

Оценка уровня метилирования в генах-кандидатах у индивидов с крайними значениями уровня агрессивности и депрессивности

Поскольку эпигенетические механизмы имеют важное значение в стресс-индуцированных нарушениях психического здоровья и поведения (Моссэ и др., 2021), проводится достаточное количество работ, идентифицирующих дифференциальный профиль метилирования генов между лицами с депрессивными расстройствами и шизофренией и индивидами без психопатологий (Li M. et al., 2019; Алфимова и др., 2021). В связи с этим, в данной работе была проведена полуколичественная оценка уровня метилирования CpG-островков генов окситоцина (*OXT*), аргинин-вазопрессинового рецептора 1A (*AVPR1A*), фактора некроза опухоли (*TNF*) и интерлейкина-18 (*IL18*) у индивидов с крайними показателями по шкалам агрессивности и депрессивности. Установлено, что повышенный риск манифестации депрессивности характерен для индивидов с более высоким уровнем метилирования промоторного региона гена *OXT* (OR = 2,12) (рисунок 10А), а также с более низким уровнем метилирования первого экзона гена *AVPR1A* (OR = 3,38) (рисунок 10Б).

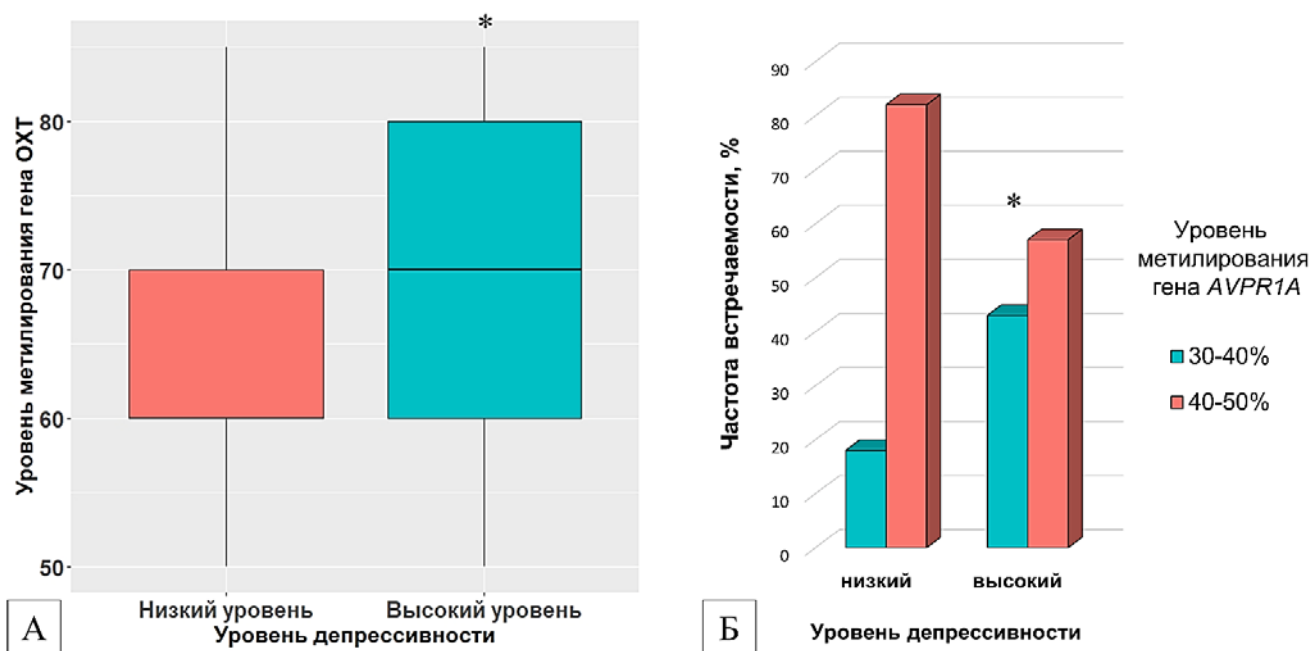


Рисунок 10 – Зависимость уровня метилирования гена *OXT* от уровня депрессивности (А); частота встречаемости наблюдаемого уровня метилирования первого экзона гена *AVPR1A* у индивидов с крайне высоким и низким уровнем депрессивности (Б). * $P < 0,05$.

Таким образом, данная диссертационная работа, включающая комплексное исследование генетических, эпигенетических и средовых факторов и их вовлеченность в вариации уровня агрессивности и депрессивности, вносит вклад в понимание сложной многофакторной природы данных фенотипов. Полученные результаты позволяют приблизиться к разработке диагностического комплекса по выявлению и психокоррекции, а также превенции АП и ДР в рамках персонализированной медицины.

ВЫВОДЫ

1. Установлено влияние таких социально-демографических факторов, как половая и этническая принадлежность, возраст, число детей в семье и порядок их рождения, уровень доходов, табакокурение и стиль родительского воспитания на вариации уровня агрессивности и депрессивности у психически здоровых индивидов возрастной группы 18-25 лет;
2. Показано, что полиморфные варианты генов переносчика серотонина (*SLC6A4*) в группе мужчин и FK506-связывающего белка-5 (*FKBP5*) в этнической группе удмуртов ассоциированы с фенотипическими вариациями в уровне агрессивности;
3. Обнаружено, что полиморфные варианты генов рецептора аргинин-вазопрессина (*AVPR1B*) в этнической группе русских, нерецепторной тирозинкиназы (*FYN*) в этнической группе татар, интерлейкина-18 (*IL18*) в группе женщин и в этнической группе русских ассоциированы с фенотипическими вариациями в уровне депрессивности;
4. Выявлены общие ген-средовые взаимодействия, детерминирующие вариации уровня агрессивности и депрессивности (*SLC6A4* × уровень отцовской заботы; *AVPR1A* × уровень материнской опеки; *P2RX7* × порядок рождения; *MIR124-1* × воспитание в полной/неполной семье), а также специфичные для агрессивности (*AVPR1B* × уровень отцовской заботы; *OXTR* × число детей в семье) и депрессивности (*P2RX7* × уровень материнской заботы);
5. Установлены ассоциации относительной длины теломерных повторов с возрастом и местом воспитания, а числа копий митохондриальной ДНК – с возрастом и наличием случаев жестокого обращения в детстве, в то время как ассоциации относительной длины теломерных повторов и относительного числа копий митохондриальной ДНК с вариациями уровня агрессивности и депрессивности не было выявлено;

6. Установлено, что повышенный риск манифестации депрессивности характерен для индивидов с более высоким уровнем метилирования промоторного региона гена *OXT* (OR = 2,12), а также с более низким уровнем метилирования первого экзона гена *AVPR1A* (OR = 3,38);
7. Сконструированы модели полигенного риска развития повышенной агрессивности (объясняет до 23,10% вариации признака в разных группах и включает полиморфные локусы в генах, а также такие средовые факторы, как: пол, уровень доходов, табакокурение, жестокое обращение в детстве, уровень родительской заботы/опеки) и депрессивности (объясняет до 25,81% вариации признака в разных группах и включает изученные полиморфные локусы в генах, а также такие средовые факторы, как: пол, возраст, уровень доходов, табакокурение, уровень родительской заботы/опеки и хронические заболевания).

СПИСОК ОСНОВНЫХ ПУБЛИКАЦИЙ ПО ТЕМЕ ИССЛЕДОВАНИЯ

1. **Давыдова Ю.Д.**, Литвинов С.С., Еникеева Р.Ф., Малых С.Б., Хуснутдинова Э.К. Современные представления о генетике агрессивного поведения // Вавиловский журнал генетики и селекции. – 2018. – Т. 22. – № 6. – С. 716-725.
2. **Давыдова Ю.Д.**, Еникеева Р.Ф., Казанцева А.В., Мустафин Р.Н., Романова А.Р., Малых С.Б., Хуснутдинова Э.К. Генетические основы предрасположенности к депрессивным расстройствам // Вавиловский журнал генетики и селекции. – 2019. – Т. 23. – № 4. – С. 465-472.
3. **Давыдова Ю.Д.**, Казанцева А.В., Еникеева Р.Ф., Мустафин Р.Н., Лобаскова М.М., Малых С.Б., Гилязова И.Р., Хуснутдинова Э.К. Роль полиморфных локусов гена рецептора окситоцина (*OXT*R) в развитии агрессивного поведения у здоровых индивидов // Генетика. – 2020. – Т. 56. – № 9. – С. 1087-1097.
4. **Давыдова Ю.Д.**, Казанцева А.В., Еникеева Р.Ф., Мустафин Р.Н., Лобаскова М.М., Малых С.Б., Гилязова И.Р., Хуснутдинова Э.К. Роль генов пресинаптического цитоматриксного белка *ricc10* и медиаторов воспаления в развитии депрессивного поведения // Медицинская генетика. – 2020. – Т. 19. – № 4. – С. 36-38.
5. Kazantseva A., **Davydova Yu.**, Enikeeva R., Lobaskova M., Mustafin R., Malykh S., Takhirova Z., Khusnutdinova E. *AVPR1A* main effect and *OXT*R-by-environment interplay in individual differences in depression level // *Heliyon*. – 2020. – V. 6(10):e05240.

6. Kazantseva A.V., **Davydova Yu.D.**, Enikeeva R.F., Valinurov R.G., Shulina I.N., Gareeva A.E., Khusnutdinova N.N., Khusnutdinova E.K. The association study of polymorphic variants of hypothalamic-pituitary-adrenal system genes (AVPR1B, OXTR) and aggressive behavior manifestation: focus on social environment // *Research Results in Biomedicine*. – 2021. – V. 7. – № 3. – P. 232-244.
7. Мустафин Р.Н., Еникеева Р.Ф., **Давыдова Ю.Д.**, Хуснутдинова Э.К. Роль эпигенетических факторов в развитии депрессивных расстройств // *Генетика*. – 2018. – Т. 54. – № 12. – С. 1376-1389.
8. Мустафин Р.Н., Казанцева А.В., Еникеева Р.Ф., **Давыдова Ю.Д.**, Карунас А.С., Малых С.Б., Хуснутдинова Э.К. Эпигенетика агрессивного поведения // *Генетика*. – 2019. – Т. 55. – № 9. – С. 1-12.
9. Боринская С.А., Рубанович А.В., Ларин А.К., Казанцева А.В., **Давыдова Ю.Д.**, Генерозов Э.В., Хуснутдинова Э.К., Янковский Н.К. Полногеномное исследование связи метилирования CpG-сайтов с агрессивным поведением // *Генетика*. – 2021. – Т. 57. – № 12. – С. 1450-1457.
10. Малых С.Б., Казанцева А.В., **Давыдова Ю.Д.**, Еникеева Р.Ф., Лобаскова М.М., Хуснутдинова Э.К. Роль средовых и генетических факторов в формировании индивидуальных различий в уровне депрессивности // *Вестник РФФИ*. – 2021. – № 4 (112). – С. 31-43.

Публикации, связанные с исследованиями по теме диссертации

1. Малых С.Б., Малых А.С., Карунас А.С., Еникеева Р.Ф., **Давыдова Ю.Д.**, Хуснутдинова Э.К. Молекулярно-генетические исследования когнитивных способностей // *Генетика*. – 2019. – Т. 55. – № 7. – С. 741-754.
2. Мустафин Р.Н., Казанцева А.В., Еникеева Р.Ф., **Давыдова Ю.Д.**, Малых С.Б., Викторов В.В., Хуснутдинова Э.К. Эпигенетика суицидального поведения // *Вавиловский журнал генетики и селекции*. – 2019. – Т. 23. – № 5. – С. 600-607.
3. Еникеева Р.Ф., Казанцева А.В., **Давыдова Ю.Д.**, Хуснутдинова Э.К. Роль полиморфных вариантов гена контактинассоциированно-подобного белка-2 (CNTNAP2) в формировании различий в уровнях тревожности // *Научные результаты биомедицинских исследований*. – 2020. – Т. 6. – № 1. – С. 20-36.
4. Еникеева Р.Ф., Казанцева А.В., **Давыдова Ю.Д.**, Малых С.Б., Хуснутдинова Э.К. Изучение основного эффекта и эффекта ген-ген взаимодействий в формировании индивидуальных различий в уровне когнитивного функционирования // *Медицинская генетика*. – 2020. – Т. 19. – № 4. – С. 39-40.

5. Гумерова О.В., **Давыдова Ю.Д.**, Галикеева Г.Ф. Взаимосвязь аллельных вариантов генов серотонинергической системы с уровнем тревожности у студентов // Современная наука: актуальные проблемы теории и практики. Серия: Естественные и технические науки. – 2020. – №8. – С. 16-19.
6. Казанцева А.В., **Давыдова Ю.Д.**, Еникеева Р.Ф., Малых С.Б., Лобаскова М.М., Хуснутдинова Э.К. Вовлеченность генов гипоталамо-гипофизарно-надпочечниковой системы в формирование индивидуальных различий в уровне стрессовой неустойчивости // Медицинская генетика. – 2020. – Т. 19. – № 4. – С. 33-35.
7. Kazantseva A.V., Enikeeva R.F., **Davydova Yu.D.**, Mustafin R.N., Takhirova Z.R., Malykh S.B., Lobaskova M.M., Tikhomirova T.N., Khusnutdinova E.K. The role of the KIBRA and APOE genes in developing spatial abilities in humans // Vavilov Journal of Genetics and Breeding. – 2021. – V. 25. – №8. – P. 839-846.

СПИСОК СОКРАЩЕНИЙ И УСЛОВНЫХ ОБОЗНАЧЕНИЙ

АП	– агрессивное поведение
ДР	– депрессивное расстройство
BDI	– шкала депрессии Бека
BPAQ-29	– опросник уровня агрессивности Басса-Перри
COVID-19	– коронавирусная инфекция 2019 года
GWAS	– полногеномный анализ ассоциаций
PRS	– показатель полигенного риска