

ЭНДОГЕННЫЙ РЕТРОВИРУС ЧЕЛОВЕКА HERV-E λ 4-1 В ИММУНОПАТОГЕНЕЗЕ АФФЕКТИВНОГО РАССТРОЙСТВА

Гольдина И.А.¹, Гольдин Б.Г.², Маркова Е.В.¹

¹ ФГБНУ «Научно-исследовательский институт фундаментальной и клинической иммунологии»,
г. Новосибирск, Россия

² ФГБОУ «Новосибирский государственный медицинский университет» Министерства здравоохранения РФ,
г. Новосибирск, Россия

Резюме. Целью настоящей работы было исследование зависимости уровня продукции ряда провоспалительных цитокинов мононуклеарными клетками крови больных рекуррентной депрессией от активации в них эндогенного ретровируса человека HERV-E λ 4-1.

В исследование были включены 30 больных с установленным диагнозом рекуррентной депрессии (F 33,0) в возрасте 26-45 лет, с длительностью заболевания на момент включения в исследование не менее 3 месяцев. Мононуклеарные клетки периферической крови выделяли при помощи центрифугирования на градиенте плотности фиколла 1,078 г/см³. Экспрессию гена *env* эндогенного ретровируса человека HERV-E λ 4-1 определяли методом полимеразной цепной реакции, с использованием пар олигонуклеотидных праймеров. Для оценки продукции цитокинов мононуклеарные клетки крови культивировали в течение 24-72 часов, в зависимости от условий эксперимента. Количественное определение спонтанной продукции цитокинов проводилось «сэндвич»-вариантом метода твердофазного иммуоферментного анализа в кондиционных средах клеточных культур, согласно инструкции производителя тест-системы. Полученные нами данные свидетельствуют о более высокой продукции IL-1β и IFNγ мононуклеарными клетками крови больных рекуррентной депрессией, у которых была выявлена экспрессия гена *env* HERV-E λ 4-1, по сравнению с больными, у которых экспрессии гена *env* HERV-E λ 4-1 обнаружено не было. При изучении корреляционной зависимости экспрессии гена *env* HERV-E λ 4-1 и продукции IL-1β и IFNγ была установлена положительная корреляция между исследуемыми параметрами. Таким образом, учитывая полученные нами ранее данные о иммуномодулирующих свойствах эндогенного ретровируса HERV-E λ 4-1, транскрипты которого, согласно данным литературы, были идентифицированы в головном мозге больных психическими заболеваниями, а также повышение продукции IL-1β и IFNγ у больных рекуррентной депрессией с выявленной экспрессией гена *env* HERV-E λ 4-1, наличие положительной корреляции между экспрессией гена *env* HERV-E λ 4-1 и повышением уровня цитокинов, вовлеченных в формирование патологического процесса в нервной системе при депрессии, можно заключить, что одним из механизмов иммунопатогенеза рекуррентной депрессии является активация HERV-E λ 4-1, стимулирующего синтез провоспалительных цитокинов.

Ключевые слова: эндогенный ретровирус, экспрессия, мононуклеарные клетки крови, рекуррентное депрессивное расстройство, иммунопатогенез, цитокины

Адрес для переписки:

Гольдина Ирина Александровна
ФГБНУ «Научно-исследовательский институт
фундаментальной и клинической иммунологии»
630099, Россия, г. Новосибирск, Ядринцевская ул., 14.
Тел.: 8 (905) 936-88-80.
E-mail: igoldina@mail.ru

Address for correspondence:

Goldina Irina A.
Research Institute of Fundamental and Clinical Immunology
630099, Russian Federation, Novosibirsk,
Yadrintsevskaya str., 14.
Phone: 7 (905) 936-88-80.
E-mail: igoldina@mail.ru

Образец цитирования:

И.А. Гольдина, Б.Г. Гольдин, Е.В. Маркова
«Эндогенный ретровирус человека HERV-E λ 4-1
в иммунопатогенезе аффективного расстройства» //
Российский иммунологический журнал, 2022. Т. 25,
№ 2. С. 155-160. doi: 10.46235/1028-7221-1130-HER
© Гольдина И.А. и соавт., 2022

For citation:

I.A. Goldina, B.G. Goldin, E.V. Markova "Human endogenous
retrovirus HERV-E λ 4-1 in immunopathogenesis of affective
disorder", Russian Journal of Immunology/Rossiyskiy
Immunologicheskii Zhurnal, 2022, Vol. 25, no. 2, pp. 155-160.
doi: 10.46235/1028-7221-1130-HER
DOI: 10.46235/1028-7221-1130-HER

HUMAN ENDOGENOUS RETROVIRUS HERV-E λ 4-1 IN IMMUNOPATHOGENESIS OF AFFECTIVE DISORDER

Goldina I.A.^a, Goldin B.G.^b, Markova E.V.^a

^a Research Institute of Fundamental and Clinical Immunology, Novosibirsk, Russian Federation

^b Novosibirsk State Medical University, Novosibirsk, Russian Federation

Abstract. The aim of this work was to study a dependence between the production level of some pro-inflammatory cytokines by peripheral blood mononuclear cells, and activation of human endogenous retrovirus HERV-E λ 4-1 in the patients with recurrent depression. Patients and methods: the study included 30 patients with an verified diagnosis of recurrent depression (F 33.0) aged 26-45 years, with a disease duration of at least 3 months prior to inclusion into the study. Peripheral blood mononuclear cells were isolated by centrifugation in Ficoll density gradient (1.078 g/cm³). The human endogenous retrovirus HERV-E λ 4-1 *env* gene expression was determined by polymerase chain reaction using paired oligonucleotide primers. To assess the cytokine production, peripheral blood mononuclear cells were cultured for 24-72 hours, depending on the experimental conditions. Quantitative determination of spontaneous cytokine production was carried out by a “sandwich” variant of ELISA method in conditioned media from the cell cultures, according to the manufacturer instructions. Results: our data reveal higher production of IL-1 β and IFN γ in peripheral blood mononuclear cells from those patients with recurrent depression who showed detectable HERV-E λ 4-1 *env* expression compared to the patients in whom the HERV-E λ 4-1 *env* gene expression was not detected. When studying correlation between HERV-E λ 4-1 *env* expression and production of IL-1 β and IFN γ , a positive correlation between the studied parameters was established. Thus, taking into account our earlier data on HERV-E λ 4-1 immunomodulatory properties, as well as literature data concerning the HERV transcripts found in brains of mentally ill patients, along with increase of IL-1 β and IFN γ production in the patients with recurrent depression and positive HERV-E λ 4-1 *env* gene expression, and a positive correlation between the HERV-E λ 4-1 *env* gene expression and increased level of cytokines involved in formation of pathological events in the nervous system in the patients with depression, one may conclude that activation of HERV-E λ 4-1 could participate in immunopathogenesis of recurrent depression by stimulating the synthesis of pro-inflammatory cytokines.

Keywords: endogenous retrovirus, expression, blood mononuclear cells, recurrent depressive disorder, immunopathogenesis, cytokines

Работа выполнена за счет средств федерального бюджета на проведение фундаментальных научных исследований по теме «Обоснование и разработка новых технологий иммуномодуляции, стимуляции репаративных процессов и коррекции поведенческих и аддиктивных расстройств на основе использования миелоидных, лимфоидных и стволовых клеток и/или продуктов их секреторма» № 122011800324-4 (2021-2023).

Введение

Разработка валидных диагностических критериев психических расстройств, основанных на выявлении нейробиологических маркеров ключевых аспектов патогенеза данных заболеваний является актуальной задачей современной медицины. Несмотря на значительное количество исследований в этой области, в настоящее время диагностика психических расстройств основывается преимущественно на феноменологических параметрах.

Наличие реципрокных взаимоотношений между нервной и иммунной системами, изменения в функционировании иммунной системы, вовлеченные в этиологию, патопсихологию и патогенез ряда психических расстройств, а также высокая степень их коморбидности с аутоиммунными, инфекционными и хроническими воспалительными заболеваниями подтверждает наличие общих для данных патологических процессов механизмов формирования патологического процесса в нервной системе [1, 5, 7, 8].

Рекуррентное депрессивное расстройство (РДР) является широко распространенным в настоящее время психическим заболеванием, связанным с нарушением функционирования в широком диапазоне сфер жизнедеятельности человека [12]. Этиология РДР сложна и обусловлена как генетическими, эпигенетическими факторами, так и факторами окружающей среды.

Несмотря на убедительные доказательства наследуемости РДР, расшифровка генетической архитектуры предрасположенности и идентифика-

ция специфических «генов уязвимости» привела к критическому пониманию того, что генетическая основа ее полигенна и является результатом аддитивного эффекта многих генетических вариантов с небольшой величиной эффекта каждого [15]. Патогенез РДР до конца не изучен, хотя моноаминергическая теория депрессии в настоящее время считается общепринятой. Кроме того, дисрегуляция гипоталамо-гипофизарно-надпочечниковой оси, дисфункция гиппокампа и лобных долей вследствие нейродегенерации [11], а также нейротоксические, воспалительные и иммунопатологические процессы вовлечены в патогенез РДР [4, 10]. Многие психологические гипотезы также пытаются объяснить причины депрессии (например, гипотеза «выученной беспомощности» [14]).

Таким образом, в настоящее время преобладает представление о РДР как о заболевании с полигенным фенотипом. Причем в последние годы наблюдается сдвиг парадигмы в сторону исследования эпигенетических механизмов развития депрессии.

Эндогенные ретровирусы (ЭР), относящиеся к классу мобильных элементов генома и представляющих собой провирусную форму экзогенных ретровирусов, постоянно присутствуют в геноме человека. Для обеспечения стабильности и целостности генома экспрессия ЭР обычно подавляется эпигенетическими механизмами регуляции экспрессии генов – метилированием ДНК и модификациями гистонов. Однако если механизм эпигенетического контроля нарушается, ЭР активируются и становятся транскрипционно активными [2, 9]. Было показано, что различные воспалительные процессы, воздействие γ -интерферона индуцируют экспрессию ЭР, а протеины некоторых ЭР обладают провоспалительными и иммуномодулирующими свойствами [5, 6]. Аберрантная эпигенетическая регуляция и экспрессия мобильных элементов генома рассматривается как потенциальный механизм, лежащий в основе развития различных нейроиммунных и психических расстройств, включая рассеянный склероз, расстройства аутистического спектра, шизофрению, депрессию [3, 13].

Учитывая данные о том, что в патогенез РДР, наряду с гипометилированием ДНК, вовлечено хроническое низкоградиентное воспаление, мы предположили, что аберрантная эпигенетическая регуляция активности ЭР HERV-E λ 4-1 играет важную роль в иммунопатогенезе РДР.

Целью настоящей работы было исследование зависимости уровня продукции ряда провоспалительных цитокинов мононуклеарными клетками крови больных рекуррентной депрессией от

активации в них эндогенного ретровируса человека HERV-E λ 4-1.

Материалы и методы

В исследование были включены 30 больных (11 мужчин и 19 женщин) с установленным диагнозом аффективного расстройства в виде РДР (F 33,0) в возрасте 26-45 лет, с длительностью заболевания на момент включения в исследование не менее 3 месяцев, а также 30 условно здоровых доноров. Группы были рандомизированы по полу и возрасту. Протокол исследования был разработан в соответствии с Хельсинкской декларацией Всемирной медицинской ассоциации «Этические принципы проведения научных медицинских исследований с участием человека» с поправками 2013 г. и «Правилами надлежащей клинической практики», утвержденными Приказом МЗ РФ № 200н от 01.04.2016 г. Выраженность симптоматики аффективных нарушений определяли по шкалам депрессии М. Гамильтона и А.Т. Бека, а также при проведении клинического интервью. Диагноз депрессии был установлен на основании клинических критериев МКБ-10.

Критерии включения: установленный диагноз РДР; отсутствие тяжелой сопутствующей соматической патологии.

Критерии исключения: одновременное участие в другом клиническом исследовании; несоответствие критериям включения; декомпенсированная недостаточность сердечно-сосудистой, дыхательной, гепатобилиарной, мочевыводящей, эндокринной систем; коморбидные аутоиммунные и онкологические заболевания; другие психические и поведенческие расстройства; период беременности, родов и лактации; предшествующая терапия иммуномодулирующими и иммуносупрессорными препаратами в течение 12 недель до начала исследования.

Мононуклеарные клетки периферической крови (МНК) выделяли при помощи центрифугирования гепаринизированной венозной крови на градиенте плотности фиколла 1,078 г/см³ (Lymphocyte separation medium, MP Biomedicals, LLC, Эшwege, Германия). Клетки, собранные из интерфазы, трехкратно отмывали, ресуспендировали в полной культуральной среде и подсчитывали их общее количество общепринятым методом в камере Горяева. Экспрессию гена *env* ЭР человека HERV-E λ 4-1 определяли в МНК методом полимеразной цепной реакции, с использованием пар олигонуклеотидных праймеров. Положительными считали образцы с наличием в геле полосы кДНК, соответствующей ожидаемому размеру ампликона. Полученный сегмент ДНК соответствующего размера выявляли

ТАБЛИЦА 1. ПРОДУКЦИЯ ЦИТОКИНОВ МОНОНУКЛЕАРНЫМИ КЛЕТКАМИ КРОВИ БОЛЬНЫХ РЕКУРРЕНТНОЙ ДЕПРЕССИЕЙ ПРИ АКТИВАЦИИ ЭНДОГЕННОГО РЕТРОВИРУСА HERV-E λ 4-1, Me (Q_{0,25}-Q_{0,75})

TABLE 1. RECURRENT DEPRESSION PATIENT'S BLOOD MONONUCLEAR CELLS CYTOKINES PRODUCTION UPON ACTIVATION OF HUMAN ENDOGENOUS RETROVIRUS HERV-E λ 4-1, Me (Q_{0,25}-Q_{0,75})

Исследуемый параметр, пг/мл Parameter under study, pg/mL	Больные с положительной экспрессией гена <i>env</i> HERV-E λ 4-1 Patients with positive expression of HERV-E λ 4-1 <i>env</i> gene	Больные, не экспрессирующие ген <i>env</i> HERV-E λ 4-1 Patients with negative expression of HERV-E λ 4-1 <i>env</i> gene	Референсные значения, пг/мл Reference values, pg/mL
IL-1β	9, 2 (8,0-11,3)*	6,1 (4,5-7,9)	0,0-5,0
TNFα	8,3 (6,7-9,4)	7,9 (6,7-9,0)	0,0-8,1
IL-6	6570 (5503-7254)	3340 (2750-5420)	1,5-5000,0
IFNγ	62,0 (55,2-74,3)*	49,4 (37,1-56,3)	0,0-50,0

Примечание. * – $p < 0,05$ (U-критерий Манна–Уитни).

Note. *, $p < 0.05$ (Mann–Whitney U test).

с использованием программы Image Master VDS (Software, США).

Для оценки продукции цитокинов МНК культивировали в среде RPMI-1640 (ГНЦ вирусологии и биотехнологии «Вектор», Новосибирская обл., п. Кольцово), содержащей 5% инактивированной сыворотки крови человека АВ (IV) (Новосибирский центр крови), 10 мМ Hepes (ICN Biomedicals Inc., Орора, Огайо, США), 4×10^{-5} М 2-меркаптоэтанола (L.Oba Feinchemie, Фишаменд, Австрия), 2 Мм L-глутамин (ГНЦ вирусологии и биотехнологии «Вектор», Новосибирская обл., п. Кольцово), 40 мкг/мл гентамицин (ФГУП НПО «Вирион») в течение 24-72 часов, в зависимости от условий эксперимента. Количественное определение спонтанной продукции цитокинов *in vitro* проводилось «сэндвич»-вариантом метода твердофазного иммуноферментного анализа в кондиционных средах клеточных культур. В качестве индикаторного фермента использовалась пероксидаза хрена. Определение IL-1β, TNFα, и IL-6 проводили с использованием тест-системы фирмы «Протеиновый контур» (ГНЦ НИИ ОЧБ, Санкт-Петербург), изучение уровня продукции IFNγ проводили с использованием коммерческих тест-систем фирмы «Цитокин» (Санкт-Петербург), согласно прилагаемой инструкции, на иммуноферментном анализаторе «Мульти-скан» (TITERTEK, Финляндия) при длине волны 450 нм.

Статистическая обработка данных проводилась с использованием пакета программ STATISTICA v. 10.0 (StatSoft, США). Для оценки статистической значимости различий применялся двусторонний вариант точного критерия

Фишера и U-критерий Манна–Уитни. Различия считали достоверными при $p < 0,05$.

Результаты и обсуждение

Больные РДР характеризовались нарушением настроения, преимущественно в сторону угнетения, изменение настроения сопровождалось снижением общего уровня эмоциональной и физической активности, имело тенденцию к повторяемости. Начало отдельных эпизодов подавленного настроения в ряде случаев было связано со стрессовыми ситуациями и событиями. В структуре РДР преобладала депрессия средней степени тяжести (70%) и тяжелая (23,3%), тогда как депрессия легкой степени наблюдалась лишь в 6,7% исследованных случаев.

При исследовании экспрессии гена *env* ЭР HERV-E λ 4-1 у этих больных было установлено, что данный параметр определяется у 40% (12/30) больных и 3,3% (1/30) доноров ($p < 0,05$, двухсторонний вариант точного критерия Фишера), что согласуется с полученными нами ранее данными.

Результаты, полученные при изучении продукции цитокинов МНК больных РДР, с наличием экспрессии гена *env* HERV-E λ 4-1, или без таковой, представлены в таблице 1.

Полученные данные свидетельствуют о более высокой продукции IL-1β и IFNγ мононуклеарными клетками крови больных РДР, у которых была выявлена экспрессия ЭР HERV-E λ 4-1, по сравнению с больными, у которых экспрессии ЭР HERV-E λ 4-1 обнаружено не было. При изучении корреляционной зависимости экспрессии *env* HERV-E λ 4-1 и продукции IL-1β и IFNγ была установлена положительная корреляционная зависимость между исследуемыми параметрами

(коэффициент ранговой корреляции Спирмена $r = 0,74$).

Таким образом, учитывая полученные нами ранее данные об иммуномодулирующих свойствах ЭР HERV-E λ 4-1, транскрипты которого, согласно данным литературы, были идентифицированы в головном мозге больных психическими заболеваниями, а также повышение продукции IL-1 β и IFN γ у больных РДР с выявленной экспрессией ЭР HERV-E λ 4-1 и наличие положительной корреляции между экспрессией HERV-E λ 4-1 и повышением уровня цитокинов, вовлеченных в формирование патологического процесса в нервной системе при депрессии, установленное в данном исследовании, можно заключить, что одним из механизмов иммунопатогенеза РДР является активация ЭР HERV-E λ 4-1, стимулирующего синтез провоспалительных цитокинов.

Заключение

Так как одним из механизмов реализации биологических эффектов ЭР HERV-E λ 4-1 является выработка протеинов, обладающих иммуностропными свойствами, ассоциация экспрессии данного ретровируса с течением РДР может быть отчасти ответственна за поддержание провоспалительного статуса при этой патологии. Полученные данные обуславливают актуальность дальнейших исследований роли ЭР HERV-E λ 4-1 в патогенезе депрессии, с целью выявления возможных диагностических маркеров на основе детекции активации данного ретровируса и разработки новых патогенетически обоснованных стратегий медикаментозной коррекции данного заболевания.

Список литературы / References

1. Гольдин Б.Г., Гольдина И.А. Цитокины в этиологии и патогенезе депрессии // Электронный научно-образовательный вестник «Здоровье и образование в XXI веке», 2017. Т. 19, № 11. С. 17-25. [Goldin B.G., Goldina I.A. Cytokines in etiology and pathogenesis of depression. *Elektronnyy nauchno-obrazovatelnyy vestnik "Zdorovye i obrazovanie v XXI veke" = Electronic Scientific and Educational Bulletin "Health and Education in the XXI Century"*, 2017, Vol. 19, no. 11, pp. 17-25. (In Russ.)]
2. Гольдина И.А., Гайдуль К.В., Козлов В.А. УФО-индуцированная экспрессия эндогенного ретровируса человека HERV-E 4-1 в мононуклеарных клетках крови // Бюллетень сибирской медицины, 2018. Т. 17, № 1. С. 36-44. [Goldina I.A., Gaidul K.V., Kozlov V.A. UVI-induced expression of human endogenous retrovirus HERV-E 4-1 in blood mononuclear cells. *Byulleten sibirskoy meditsiny = Bulletin of Siberian Medicine*, 2018, Vol. 17, no. 1, pp. 36-44. (In Russ.)]
3. Гольдина И.А., Гольдин Б.Г. Экспрессия гена ENVELOPE эндогенного ретровируса человека HERV – E λ 4 – 1 при аффективных расстройствах // Электронный научно-образовательный вестник «Здоровье и образование в XXI веке», 2016. Т. 18, № 11. С. 49-54. [Goldina I.A., Goldin B.G. Human endogenous retrovirus HERV – E λ 4 – 1 ENVELOPE gene expression at affective disorders. *Elektronnyy nauchno-obrazovatelnyy vestnik "Zdorovye i obrazovanie v XXI veke" = Electronic Scientific and Educational Bulletin "Health and Education in the XXI Century"*, 2016, Vol. 18, no. 11, pp. 49-54. (In Russ.)]
4. Гольдина И.А., Гольдин Б.Г., Маркова Е.В., Козлов В.А. Параметры цитокинового статуса у больных рассеянным склерозом с коморбидным депрессивным расстройством // Сибирский вестник психиатрии и наркологии, 2020. № 1 (106). С. 5-13. [Goldina I.A., Goldin B.G., Markova E.V., Kozlov V.A. Parameters of cytokine status at multiple sclerosis patients with comorbid depressive disorder. *Sibirskiy vestnik psikiatrii i narkologii = Siberian Bulletin of Psychiatry and Narcology*, 2020, no. 1 (106), pp. 5-13. (In Russ.)]
5. Гольдина И.А., Маркова Е.В. Влияние эндогенного ретровируса HERV-E λ 4-1 на функциональную активность клеток иммунной системы у больных рассеянным склерозом // Якутский медицинский журнал, 2019. № 4 (68). С. 32-34. [Goldina I.A., Markova E.V. Influence of human endogenous retrovirus HERV-E λ 4-1 on the functional activity of immune system cells at multiple sclerosis patients. *Yakutskiy meditsinskiy zhurnal = Yakut Medical Journal*, 2019, no. 4 (68), pp. 32-34. (In Russ.)]
6. Гольдина И.А., Сафронова И.В., Гайдуль К.В. Иммуностропные свойства эндогенного ретровируса HERV – E λ 4 – 1 // Российский иммунологический журнал, 2013. Т. 7, № 16. С. 231. [Goldina I.A., Safronova I.V., Gaidul K.V. Immunotropic properties of human endogenous retrovirus HERV – E λ 4 – 1. *Rossiyskiy immunologicheskiy zhurnal = Russian Journal of Immunology*, 2013, Vol. 7, no. 16, p. 231. (In Russ.)]
7. Маркова Е.В. Иммунокомпетентные клетки и регуляция поведенческих реакций в норме и патологии. Красноярск: Научно-инновационный центр, 2021. 184 с. [Markova E.V. Immune cells and regulation of behavioral reactions in health and disease]. Krasnoyarsk: Scientific and Innovation Center, 2021. 184 p.
8. Beurel E., Toups M., Nemeroff C.B. The bidirectional relationship of depression and inflammation: double trouble. *Neuron*, 2020, Vol. 107, no. 2, pp. 234-256.
9. Geis F.K., Goff S.P. Silencing and transcriptional regulation of endogenous retroviruses: an overview. *Viruses*, 2020, Vol. 12, no. 8, 884. doi: 10.3390/v12080884.

10. Idova G.V., Markova E.V., Gevorgyan M.M., Alperina E.L., Zhanaeva S.Y. Cytokine production by splenic cells in C57Bl/6J mice with depression-like behaviour depends on the duration of social stress. *Bull. Exp. Biol. Med.*, 2018, Vol. 164, no. 5, pp. 645-649.
11. Maes M., Yirmiya R., Noraberg J., Brene S., Hibbeln J., Perini G., Kubera M., Bob P., Lerer B., Maj M. The inflammatory & neurodegenerative (I&ND) hypothesis of depression: leads for future research and new drug developments in depression. *Metab. Brain Dis.*, 2009, Vol. 24, no. 1, pp. 27-53.
12. Maske U.E., Buttery A.K., Beesdo-Baum K., Riedel-Heller S., Hapke U., Busch M.A. Prevalence and correlates of DSM-IV-TR Major Depressive Disorder, self-reported diagnosed depression and current depressive symptoms among adults in Germany. *J. Affect. Disord.*, 2016, Vol. 190, pp. 167-177.
13. Misiak B., Ricceri L., Sasiadek M.M. Transposable elements and their epigenetic regulation in mental disorders: current evidence in the field. *Front. Genet.*, 2019, Vol. 10, 580. doi: 10.3389/fgene.2019.00580.
14. Nelemans S.A., Boks M., Lin B., Oldehinkel T., van Lier P., Branje S., Meeus W. Polygenic risk for major depression interacts with parental criticism in predicting adolescent depressive symptom development. *J. Youth. Adolesc.*, 2021, Vol. 50, no. 1, pp. 159-176.
15. van Assche E., Moons T., Cinar O., Viechtbauer W., Oldehinkel A.J., van Leeuwen K., Verschueren K., Colpin H., Lambrechts D., van den Noortgate W., Goossens L., Claes S., van Winkel R. Gene-based interaction analysis shows GABAergic genes interacting with parenting in adolescent depressive symptoms. *J. Child. Psychol. Psychiatry*, 2017, Vol. 58, no. 12, pp. 1301-1309.

Авторы:

Гольдина И.А. — научный сотрудник лаборатории нейробиологии ФГБНУ «Научно-исследовательский институт фундаментальной и клинической иммунологии», г. Новосибирск, Россия

Гольдин Б.Г. — к.м.н., доцент кафедры психиатрии, наркологии, психотерапии и клинической психологии ФГБОУ «Новосибирский государственный медицинский университет» Министерства здравоохранения РФ, г. Новосибирск, Россия

Маркова Е.В. — д.м.н., главный научный сотрудник и заведующая лабораторией нейробиологии ФГБНУ «Научно-исследовательский институт фундаментальной и клинической иммунологии», г. Новосибирск, Россия

Authors:

Goldina I.A., Research Associate, Laboratory of Neuroimmunology, Research Institute of Fundamental and Clinical Immunology, Novosibirsk, Russian Federation

Goldin B.G., PhD (Medicine), Associate Professor, Department of Psychiatry, Narcology, Psychotherapy and Clinical Psychology, Novosibirsk State Medical University, Novosibirsk, Russian Federation

Markova E.V., PhD, MD (Medicine), Chief Research Associate, Head, Laboratory of Neuroimmunology, Research Institute of Fundamental and Clinical Immunology, Novosibirsk, Russian Federation

Поступила 14.05.2022
Принята к печати 29.05.2022

Received 14.05.2022
Accepted 29.05.2022