Журнал неврологии и психиатрии им. С.С. Корсакова
2022, т. 122, №1, с. 50–61
https://doi.org/10.17116/jnevro202212201150

S.S. Korsakov Journal of Neurology and Psychiatry
2022, vol. 122, no. 1, pp. 50–61
https://doi.org/10.17116/jnevro202212201150

Современные исследования по полногеномному поиску ассоциации при депрессии: критическая роль фенотипирования

© Е.Д. КАСЬЯНОВ[1, 2], А.С. РАКИТЬКО[1, 3], Г.В. РУКАВИШНИКОВ[1], В.Е. ГОЛИМБЕТ[1, 4], А.Б. ШМУКЛЕР[1, 5], В.В. ИЛЬИНСКИЙ[1, 3], Н.Г. НЕЗНАНОВ[1, 6], А.О. КИБИТОВ[1, 5], Г.Э. МАЗО[1]

[1]ФГБУ «Национальный медицинский исследовательский центр психиатрии и неврологии им. В.М. Бехтерева», Санкт-Петербург, Россия;
[2]ФГБОУ ВО «Санкт-Петербургский государственный университет Клиника высоких медицинских технологий им. Н.И. Пирогова», Санкт-Петербург, Россия;
[3]ООО «Генотек», Москва, Россия;
[4]ФГБНУ «Научный центр психического здоровья», Москва, Россия;
[5]ФГБУ «Национальный медицинский исследовательский центр психиатрии и наркологии им. В.П. Сербского» Минздрава России, Москва, Россия;
[6]ФГБОУ ВО «Первый Санкт-Петербургский государственный медицинский университет им. акад. И.П. Павлова», Санкт-Петербург, Россия

Резюме

Необходимость использования больших выборок для идентификации локусов генетического риска психических расстройств привела нас к дилемме качества фенотипирования. Особенно эта дилемма касается таких распространенных в популяции психических расстройств, как депрессия (распространенность в течение жизни до 16,2%). С одной стороны, имеется очень ресурсозатратный метод сбора данных о пациентах врачами с использованием диагностических критериев классификаций психических расстройств (DSM-5/МКБ-10). С другой стороны, применяется популярный метод минимального фенотипирования с использованием больничных регистров, самоотчетов респондентов о симптомах, диагнозах и лечении депрессии. На сегодняшний день не существует идеального метода фенотипирования данного расстройства вследствие объяснимой концентрации любого метода диагностики только на его клинических симптомах. Активное использование минимального фенотипирования в исследованиях по полногеномному поиску ассоциаций (от англ. Genome-wide association study, GWAS) привело к значительному увеличению как клинической, так и генетической гетерогенности депрессии. С другой стороны, важным ограничением использования DSM-5/МКБ-10 является высокая стоимость такого фенотипирования за счет привлечения врачей-специалистов. Таким образом, наиболее рациональным представляется использование электронных диагностических опросников, основанных на критериях DSM-5/МКБ-10. Такой подход позволит ускорить увеличение мощности исследований, но сохранит все внутренние противоречия, свойственные официальным диагностическим классификациям (гетерогенность фенотипов, отсутствие объективных критериев диагностики, категориальный подход и др.). В связи с этим растет критическая роль психиатрической эпидемиологии как в разработке стандартизированных инструментов для операционализированных диагностических критериев, так и в проведении будущих исследований типа GWAS путем внедрения новых фенотипических подтипов депрессии и ее дименсий.

Ключевые слова: *депрессия, феномика, психиатрическая генетика, GWAS, SNP, эндофенотип.*

Информация об авторах:
Касьянов Е.Д. — https://orcid.org/0000-0002-4658-2195
Ракитько А.С. — https://orcid.org/0000-0003-0567-7734
Рукавишников Г.В. — https://orcid.org/0000-0002-5282-2036
Голимбет В.Е. — https://orcid.org/0000-0002-9960-7114
Шмуклер А.Б. — https://orcid.org/0000-0002-7187-9361
Ильинский В.В. — https://orcid.org/0000-0003-4377-2759
Незнанов Н.Г. — https://orcid.org/0000-0001-5618-4206
Кибитов А.О. — https://orcid.org/0000-0002-8771-625X
Мазо Г.Э. — https://orcid.org/0000-0001-7910-9129
Автор, ответственный за переписку: Касьянов Е.Д. — e-mail: ohkasyan@yandex.ru

Как цитировать:
Касьянов Е.Д., Ракитько А.С., Рукавишников Г.В., Голимбет В.Е., Шмуклер А.Б., Ильинский В.В., Незнанов Н.Г., Кибитов А.О., Мазо Г.Э. Современные исследования по полногеномному поиску ассоциации при депрессии: критическая роль фенотипирования. *Журнал неврологии и психиатрии им. С.С. Корсакова*. 2022;122(1):50–61. https://doi.org/10.17116/jnevro202212201150

Contemporary GWAS studies of depression: the critical role of phenotyping

© E.D. KASYANOV[1, 2], A.S. RAKITKO[1, 3], G.V. RUKAVISHNIKOV[1], V.E. GOLIMBET[1, 4], A.B. SHMUKLER[1, 5], V.V. ILIINSKY[1, 3], N.G. NEZNANOV[1, 6], A.O. KIBITOV[1, 5], G.E. MAZO[1]

[1]Bekhterev National Medical Research Center for Psychiatry and Neurology, St. Petersburg, Russia;
[2]Pirogov State University, St. Petersburg, Russia;
[3]Genotec LLC, Moscow, Russia;
[4]Mental Health Research Center, Moscow, Russia;
[5]Serbsky National Medical Research Center on Psychiatry and Addictions, Moscow, Russia;
[6]Pavlov First Saint-Petersburg State Medical University, St. Petersburg, Russia

Abstract

The need to use large samples to identify the genetic risk loci of mental disorders has led us to the dilemma of phenotyping quality. Especially this problem relates to such common mental disorders as depression (lifetime prevalence 16.2%). On the one hand, there is a very resource-intensive method of capturing patient data by physicians using diagnostic criteria of mental disorders (DSM-V/ICD-10). On the other, there is a popular method of minimal phenotyping using hospital registers, self-reports of respondents on symptoms, diagnosis and treatment of depression. To date, there is no ideal method for phenotyping depression because all of them focus only on its clinical symptoms. The active usage of minimal phenotyping in Genome-Wide Association Study (GWAS) has led to a significant increase in both clinical and genetic heterogeneity of depression. However, an important limitation of using DSM-V/ICD-10 is the high cost of phenotyping due to the involvement of medical specialists. Thus, the most rational is to use electronic diagnostic questionnaires based on DSM-V/ICD-10 criteria. Such an approach will accelerate the increase in research capacity, but will preserve all internal contradictions inherent in official diagnostic classifications (heterogeneity of phenotypes, absence of objective diagnostic criteria, categorical approach, etc.). In this regard, the critical role of psychiatric epidemiology is growing both in the development of standardized tools for operationalized diagnostic criteria and in future GWAS by introducing new phenotypic subtypes of depression and its dimensions.

Keywords: *depression, phenomics, psychiatric genetics, GWAS, SNP, endophenotype.*

Information about the authors:
Kasyanov E.D. — https://orcid.org/0000-0002-4658-2195
Rakitko A.S. — https://orcid.org/0000-0003-0567-7734
Rukavishnikov G.V. — https://orcid.org/0000-0002-5282-2036
Golimbet V.E. — https://orcid.org/0000-0002-9960-7114
Shmukler A.B. — https://orcid.org/0000-0002-7187-9361
Iliinsky V.V. — https://orcid.org/0000-0003-4377-2759
Neznanov N.G. — https://orcid.org/0000-0001-5618-4206
Kibitov A.O. — https://orcid.org/0000-0002-8771-625X
Mazo G.E. — https://orcid.org/0000-0001-7910-9129
Corresponding author: Kasyanov E.D. — e-mail: ohkasyan@yandex.ru

To cite this article:
Kasyanov ED, Rakitko AS, Rukavishnikov GV, Golimbet VE, Shmukler AB, Iliinsky VV, Neznanov NG, Kibitov AO, Mazo GE. Contemporary GWAS studies of depression: the critical role of phenotyping. *S.S. Korsakov Journal of Neurology and Psychiatry = Zhurnal nevrologii i psikhiatrii imeni S.S. Korsakova*. 2022;122(1):50–61. (In Russ.). https://doi.org/10.17116/jnevro202212201150

Классические представления о фенотипе как проявлении наследуемого признака в свете современных исследований в области генетики психических расстройств получают новый смысл и трактовку. Очевидно, что условная «среда» выявляет или гасит генетические эффекты, при этом собственно фенотип является результатом взаимодействия генома и внешней среды с учетом широчайшего спектра модулирующих воздействий, в том числе на основе эпигенетических механизмов [1]. Понятие фенотипа предполагает многообразную сложную конструкцию проявлений генетического влияния. Для генома внешней средой является уже ядро клетки, где активно функционируют эпигенетические «машины» [2]. Далее можно условно выделить ряд «вложенных» фенотипов с иерархической системой взаимоотношений: клеточный, тканевый, органный, системный, организменный, личностный и социальный. Очевидно, что только на этом уровне возможно говорить собственно о «наблюдаемом» фенотипе: совокупности проявлений или черт, имеющих тот или иной уровень генетического контроля [3]. Более высокие в этой иерархии уровни фенотипов формируются в процессе развития индивидуума, созревания личности, межличностных и микросоциальных отношений. Только на личностном и социальном уровнях условных «фенотипов» психиатр может предполагать или пытаться выявить некие «фенотипические» черты, которые могут иметь генетическую основу. С этих позиций, в контексте изучения мультифакториальных заболеваний человека и в качестве ключевого дополнения геномики важно развитие с 1990-х годов новой дисциплины — феномики, целью которой является преодоление разрыва между генетическими и клиническими данными [4].

Сегодня понятие фенотипа в психиатрической генетике носит скорее практический характер как принцип или «фильтр» для отбора участников в группы пациентов и здо-

ровых лиц для проведения генетических исследований. Формирование адекватных критериев отбора или принципов фенотипирования становится важнейшей задачей при изучении психических расстройств — болезней наследственного предрасположения полигенной природы и мультифакториального характера [1].

Современные исследования в области психиатрической генетики, в первую очередь исследования по полногеномному поиску ассоциаций (от англ. Genome-wide association study, GWAS), за последнее десятилетие продемонстрировали бурный рост как объемов изучаемых выборок, так и количества выявляемых генетических маркеров, связанных с риском психических расстройств, но пока не предоставили убедительных и воспроизводимых результатов, которые могли бы найти применение в медицинской практике [5]. Традиционно считается, что для сложных полигенных мультифакториальных заболеваний, которыми является большинство психических расстройств, важнейший фактор для проведения высококачественных современных генетических исследований — включение в исследование максимально больших выборок пациентов и здоровых индивидуумов для получения достоверных на уровне полногеномной значимости «сигналов» — генетических вариантов со значимыми отличиями в частотах среди групп пациентов и здоровых.

В особенности это касается таких часто встречающихся в популяции психических расстройств, как депрессия, распространенность которой в течение жизни достигает 16,2%, что делает ее заболеванием с одним из самых высоких показателей бремени на общество [6]. Кроме того, наследуемость депрессии составляет около 37—42%, что еще раз указывает на значительную роль в ее развитии различных внешнесредовых факторов в популяции [7].

Согласно данным I. Schwabe и соавт. [8], с 2011 по 2018 г. проведено порядка 15 GWAS, в которых число пациентов депрессией варьировало в значительных пределах — от 1600 до 47 000. Несмотря на то что размеры выборок были сопоставимы с таковыми в GWAS шизофрении, получить воспроизводимые результаты по аналогии с этим заболеванием не удалось. Причину неудач генетических исследований в области депрессии, как правило, объясняют не только недостаточной мощностью исследований (размеры выборок), но и высокой клинической гетерогенностью депрессии [9]. Таким образом, потребности современных генетических методов анализа определяют необходимость использования больших выборок для идентификации локусов генетического риска, что выводит проблему фенотипирования на иной уровень сложности — соотношения затрат ресурсов и качества получаемого фенотипа [10]. Проблематика клинической гетерогенности депрессии остается также не менее важной: формирование адекватного фенотипа депрессии для проведения GWAS на сегодня является наиболее острой проблемой и вызывает многочисленные дискуссии. Нельзя исключить, что решение проблемы фенотипирования депрессии может стать ключевым аспектом выявления реальных генетических механизмов и понимания генетической архитектуры заболевания.

Традиционно в психиатрической генетике принято использовать в качестве метода фенотипирования психиатрический диагноз или набор симптомов, наиболее полно соответствующий клиническим представлениям о расстройстве. Однако отсутствие достоверного определения психиатрических фенотипов, основывающихся исключительно на клинических признаках, — главное препятствие для идентификации их биологических причин [11].

Такие современные диагностические классификации, как Международная классификация болезней (МКБ-10, -11) и Диагностическое и статистическое руководство по психическим расстройствам (DSM-5), полагаются в большей степени на консенсус экспертов для определения категориальных синдромов, основанных на кластерах симптомов и признаков, и в некоторой степени на течении заболевания [5], но не включают инструментальных или лабораторных показателей для верификации диагноза. Кроме того, необходимость сбора данных о пациентах врачами с использованием диагностических критериев классификаций психических расстройств (DSM-5/МКБ-10) — очень ресурсозатратный метод для современных генетических исследований, который существенно сдерживает наращивание мощности исследования.

С другой стороны, в последнее время становятся весьма популярными методы «минимального фенотипирования», которые предполагают использование больничных регистров, самоотчетов респондентов о симптомах, диагнозах и лечении [12]. В последние 2 года за счет использования «минимального» фенотипирования число пациентов в используемых выборках удалось увеличить до 400 000 человек и более [13—15]. Принципы этого подхода — включение в выборку участников, у которых присутствие депрессии определялось на основании личных сообщений о депрессивных симптомах, об обращении за врачебной помощью по поводу депрессии или о факте приема антидепрессантов [13]. Кроме того, дополнительный импульс таким исследованиям в последнее время дает развитие технологий он-лайн опросов, способствующих более легкому включению участников [12].

Таким образом, в научный литературе, посвященной депрессии, имеются два методологических подхода к фенотипированию при проведении генетических исследований депрессии типа GWAS: клинический — на основе диагностических систем и скрининговый — на основе минимальной информации от участника исследования. Образовались и закрепились абсолютно разные взгляды на варианты фенотипирования депрессии, при этом важным моментом является адекватность набора больших групп пациентов и контроля с использованием того или иного варианта фенотипирования, а также клиническая релевантность получаемых результатов. В оставшейся части данного обзора мы используем термин «депрессия» для всех вариантов ее фенотипа.

Полученные результаты в области геномных исследований депрессии заставляют задуматься над тем, в какой степени генетические данные поддерживают или бросают вызов текущим психиатрическим классификациям [5]. Возникает несколько закономерных вопросов: насколько выбранный вариант фенотипирования может исказить результат исследования или, наоборот, приблизить нас к пониманию генетических механизмов формирования депрессии? Есть ли практические возможности выявить истинный фенотип депрессии, а не многочисленные проявления депрессивных симптомов, в том числе транзиторных, ситуационных, часто случайных в момент фенотипирования или связанных со спектром соматических заболеваний?

С учетом всех этих сложностей и проблем необходим корректный аналитический подход для разработки каче-

Таблица 1. **Варианты фенотипирования депрессии в зависимости от метода сбора данных (адаптировано из [16])**
Table 1. **Options for phenotyping depression depending on the data collection method (adapted from [16])**

Критерии депрессии	Самоотчет	Медицинские сведения	Квалифицированное интервью
Диагностический стандарт	Электронная краткая форма Composite International Diagnostic Interview Short Form (CIDI-SF). Результаты: общая выборка — 157 366; фенотип депрессии — 37 434 [17]	Диагностический код DSM-5/МКБ-10. Результаты: общая выборка — 249; фенотип депрессии — 67 [18]	Структурированное диагностическое интервью по Structured clinical interview for DSM-IV disorders (SCID). Результаты: общая выборка — 18 725; фенотип депрессии — 2603 [19]
Несколько вопросов (субдиагностика)	Вероятная депрессия. Результаты: общая выборка — 123 000; фенотип депрессии — 31 846 [20]	Обработка текста. Результаты: нет [21]	Рейтинговая шкала депрессии Patient Health Questionnaire-9 (PHQ-9). Результаты: нет [22]
Один вопрос (субдиагностика)	Единственный вопрос. Результаты: общая выборка — 322 580; фенотип депрессии — 113 769 [13, 23]	Использование тэгов «депрессия» или «антидепрессант». Результаты: фенотип депрессии — 4213 [24]	Воспоминание о депрессии. Результаты: общая выборка — 421; фенотип депрессии — 38 [25]

ственных и гибких критериев фенотипирования для проведения генетических исследований депрессии.

Цель настоящей статьи — анализ современных вариантов фенотипирования для GWAS исследований депрессии с оценкой их преимуществ и недостатков для формирования оптимальных критериев фенотипирования.

Современные подходы к фенотипированию депрессии

«Депрессия» — зонтичный термин, который используется для обозначения как континуума депрессивных симптомов, так и депрессии в качестве отдельной нозологической категории. В современных GWAS исследованиях клинические диагнозы и показатели самоотчетов респондентов используются для определения случаев депрессии, но данные фенотипы основаны на различных критериях и идентифицируют случаи депрессии, которые не всегда соответствуют друг другу [3]. Как уже используемые, так и возможные варианты фенотипирования депрессии для исследований типа GWAS в зависимости от метода сбора данных представлены в **табл. 1**, где хорошо видно, что по мере «упрощения» критериев фенотипирования возрастает объем выборки.

Фенотипирование депрессии на основе клинического диагноза (критерии DSM-5/МКБ-10)

Диагностика психических расстройств на основе критериев DSM-5/МКБ-10 была и остается наиболее надежным методом фенотипирования депрессии в генетических исследованиях. В первую очередь это связано с тем, что, несмотря на все ограничения диагностических критериев, они остаются клинически полезными и незаменимыми для диагностики депрессии [26].

Современные диагностические критерии депрессии были изложены в работе J. Feighner и соавт. [27]. Авторы данной статьи одни из первых предложили систематическое использование операционных диагностических критериев в психиатрии [28]. Однако из-за отсутствия возможностей объективизации диагноза лабораторными и инструментальными методами (объективного «золотого стандарта» диагностики) проверить валидность диагностических критериев не представляется возможным. Вместо этого в полевых испытаниях используется косвенная оценка надежности диагностических критериев на основе проведения независимого интервью одного и того же пациента разными клиницистами, после чего анализируется уровень «согласованности» диагнозов (чем он выше, тем надежнее считаются диагностические критерии) [29—31]. Несмотря на то что авторы каждого пересмотра психиатрических классификаций (DSM-5/МКБ-10) оправданно гордились возрастающей ролью эмпирических результатов в принятии диагностических решений, на самом деле большинство нозологических категорий и содержащихся в них диагностических критериев было принято по историческим, а не по строго эмпирическим причинам [32].

Диагностическое пространство депрессивных состояний представляет собой крайне гетерогенную группу симптомов, что серьезно затрудняет выделение депрессии как унитарной нозологической единицы [33]. Необходимо также учитывать, что далеко не все важные психопатологические признаки депрессии учитываются в диагностических критериях основных психиатрических классификаций DSM-5/МКБ-10 [26]. Особенно это заметно в различиях диагностических критериев DSM-5, вышедшего в 2013 г., и критериев МКБ-10, вышедшей в 1990 г. Кроме того, отдельные симптомокомплексы депрессии существенно различаются по своей прогностической связи с определенными клиническими характеристиками, что ставит под сомнение предположение об их эквивалентности и еще раз демонстрирует «скрытую» гетерогенность депрессивного синдрома. Так, когнитивно-эмоциональные симптомы являются более сильными предикторами клинических показателей течения депрессии, чем нейровегетативные [34].

Классификации не представляют возможность учета влияния пола на специфику депрессивных проявлений. Но гетерогенность клинической картины депрессии, по данным близнецовых исследований, также зависит от биологического пола: близнецы женского пола чаще сообщали о значительно большей утомляемости, гиперсомнии и психомоторной заторможенности во время самого тяжелого эпизода депрессии, тогда как близнецы мужского пола сообщали о большем наличии бессонницы и ажитации [34, 35]. Однако данные половые особенности выявлялись не во всех близнецовых исследованиях [36]. Вместе с тем половые диспропорции между мужчинами и женщинами были также продемонстрированы в работах по оценке наследуемости депрессии: в семейных исследованиях —

в 0,41 и 0,49 соответственно; в близнецовых — 0,36 и 0,51 соответственно [37].

В другом близнецовом исследовании, где оценивался вклад генетических и внешнесредовых факторов в проявления симптомов депрессии по DSM-IV, были продемонстрированы убедительные данные против гипотезы генетической однородности ее диагностических критериев [38]. Так, психомоторные/когнитивные симптомы, по крайней мере, частично, отражали неспецифическую генетическую предрасположенность к широкому кругу интернализующих расстройств, в то время как нейровегетативные симптомы были предикторами меланхолического подтипа депрессии и отражали генетические риски, более специфичные для данного расстройства [38].

Также интересен вопрос о том, что лучше отражает основные симптомы депрессии — подавленное настроение или ангедония? В том же близнецовом исследовании эти два симптома были тесно связаны друг с другом в структуре как генетических факторов, так и факторов окружающей среды. Эти критерии, как представляется, отражают довольно тесно связанные генетические и внешнесредовые факторы, которые в свою очередь частично отличались от тех, что влияли на более специфические депрессивные симптомы [38].

Еще одним важным ограничением использования DSM-5/МКБ-10 является высокая стоимость такого фенотипирования за счет привлечения врачей-специалистов, что существенно ограничивает возможности набора достаточно больших выборок **(см. табл. 1)**. Однако с учетом всех вышеперечисленных ограничений подхода к фенотипированию депрессии, основанного на диагностических критериях DSM-5/МКБ-10, именно этот метод сегодня является наиболее разработанным и адекватным с медицинской точки зрения.

Фенотипирование депрессии на основе минимальной информации

За последние годы произошел качественный скачок по количеству и объему выборок в исследованиях депрессии типа GWAS за счет снижения требований к критериям фенотипирования. Так, для выявления наибольшего количества случаев депрессии в популяции используются больничные регистры, а также самоотчеты участников о симптомах, диагнозах и лечении [12]. Данная стратегия носит название «минимального фенотипирования», так как сводит сбор данных к одному или нескольким ответам, сообщаемым самостоятельно респондентами, и тем самым снижает затраты на ресурсы, ускоряя включение условных пациентов и здоровых контролей.

Ранее были продемонстрированы относительно высокие генетические корреляции между минимальным фенотипом депрессии и депрессией, выявленной в процессе интервью согласно диагностическим критериям [16]. Вследствие этого многие авторитетные ученые высказали мнение, что наличие генетической корреляции самооценочных и основанных на интервью фенотипов позволяет предположить, что эти фенотипы могут быть почти взаимозаменяемыми для целей обнаружения генетических ассоциаций методом GWAS [13, 15, 39].

Философия минимального фенотипирования апеллирует к континуальной модели депрессии, где данное расстройство не рассматривается как отдельная категория с четкими границами, отделяющими ее от нормы. В рамках этой модели нормальное настроение, отдельные депрессивные симптомы и клиническая депрессия рассматриваются в непрерывном континууме, в котором минимальное фенотипирование охватывает не только депрессию, выявленную согласно диагностическим критериям, но и различные неспецифические субдепрессивные состояния [16]. При этом сами авторы отлично понимают, что данные состояния могут включать в себя ряд личностных и других психических расстройств [13].

Однако, несмотря на всю заманчивость использования минимального фенотипирования в генетических исследования типа GWAS, последствия принесения в жертву клинической информации для увеличения изучаемой выборки исследовались редко. Такие последствия могут быть особенно важны для депрессии из-за ее клинической и биологической неоднородности [40], высокой степени коморбидности с другими психическими расстройствами, такими как шизофрения, биполярное аффективное расстройство, синдром дефицита внимания с гиперактивностью, нервная анорексия, расстройства аутистического спектра [16], а также из-за существенных расхождений между сомоотчетами и диагнозами, выставленными согласно диагностическим критериям [12, 41], в том числе из-за повышенного риска ложноположительных результатов [42].

Таким образом, возникает закономерный вопрос: являются ли репрезентативными для клинической депрессии результаты, полученные на когорте случаев депрессивных состояний, выявленных с помощью самоотчета или назначенного лечения? Насколько велико «перекрывание» этих двух фенотипов? Захватывает ли это перекрывание наиболее важные клинические аспекты фенотипа? K. Kendler и соавт. [43], основываясь на исследованиях, проведенных на выборках близнецов, показали, что $^{2}/_{3}$ генетических эффектов были специфичны для строго определяемой депрессии и не отмечены для минимального фенотипа депрессии, что объясняется тем, что в группу со строго определяемой депрессией входили близнецы с более клинически значимыми и выраженными симптомами, а в группе минимального фенотипа депрессии распределение симптомов слабой, умеренной и сильной выраженности было более равномерным. Полученные результаты подчеркивают важность осторожного подхода к данным о генетической корреляции разных вариантов фенотипирования: не исключено, что высокие значения коэффициентов генетической корреляции в силу самой методологии их оценки не могут выявить реальные взаимоотношения критериев фенотипирования и область их «перекрывания» значительно меньше номинальных значений генетической корреляции.

В другом исследовании N. Cai и соавт. [12] сравнивались 5 вариантов фенотипирования депрессии в UK Biobank по клиническим, социально-эпидемиологическим и гигиеническим показателям [12] **(табл. 2)**. Как видно из **табл. 2**, первые три определения депрессии относятся к минимальным фенотипам, четвертое — к фенотипу, основанному на электронной медицинской карте (ЭМК), а пятое — к депрессии, выявляемой согласно диагностическим критериям. Ни в одном из вариантов фенотипирования не участвовали обученные интервьюеры, использующие структурированные клинические интервью, что является «золотым стандартом» диагностики депрессии в психиатрии.

Минимальные фенотипы депрессии отличались от депрессии, выявленной согласно диагностическим критериям, по таким эпидемиологическим показателям, как пол, возраст, уровень образования, социально-экономический

Таблица 2. **Варианты фенотипирования депрессии в UK Biobank [12]**
Table 2. **Options for phenotyping depression in UK Biobank [12]**

Варианты фенотипирования	Общая выборка (количество случаев депрессии)	SNP-наследуемость (%)
Самоотчет об обращении[1]	332 622 (113262)	14
Самоотчет о симптомах[2]	79 575 (21177)	18
Самоотчет мед. персоналу[3]	253 926 (19805)	11
Запись в ЭМК[4]	212 411 (9176)	12
Онлайн CIDI-SF[5]	67 171 (16301)	26
	⩾2 эпизодам — 10 302	32

Примечание. [1]Самоотчет участников, обращающихся за медицинской помощью по поводу депрессии или связанных с ней состояний; [2]наличие первого пункта + участники сообщали, что испытывали пониженное настроение или ангедонию как минимум 2 нед; [3]участники самостоятельно сообщали обо всех прошлых и нынешних состояниях и заболеваниях обученным медсестрам; [4]участники отбирались на основе кода МКБ-10 из электронной медицинской карты (ЭМК); [5]участники заполняли электронную версию CIDI, которая включала в себя диагностические критерии DSM-5 для депрессии.
Note. [1]Self-report of participants seeking medical help for depression or related conditions; [2]Presence of the first item + participants reported experiencing low mood or anhedonia for at least 2 weeks; [3]Participants self-reported all past and present conditions and illnesses to qualified nurses; [4]Participants were selected based on the ICD-10 code from the Electronic Medical Record (EMR); [5]Participants completed the electronic version of CIDI that included the DSM-5 diagnostic criteria for depression.

статус, а также таким показателям, как уровень нейротизма и опыт стрессовых жизненных событий за 2 года [12]. Кроме того, минимальные фенотипы депрессии — это не просто более мягкие версии строго определенной депрессии. Был установлен отчетливый тренд, указывающий на снижение SNP-наследуемости, обусловленной генетическими вариантами по данным GWAS, в зависимости от уменьшения строгости критериев диагностики депрессии **(см. табл. 2)**, что может быть проявлением снижения «качества» и специфичности критериев фенотипирования. Однако добавление клинической характеристики рекуррентности (более двух эпизодов депрессии) увеличивает показатель наследуемости в том же образце UK Biobank.

При этом минимальные фенотипы депрессии включали не просто более легкие случаи клинической депрессии, как предполагалось ранее [44]. Вместо этого было показано, что более низкая SNP-наследуемость минимальных фенотипов депрессии может быть связана с ложноположительными и ложноотрицательными случаями квалификации участников — ошибочным определением как контролей, так и случаев депрессии [12]. Также оказалось, что большинство локусов риска, выявленных в последнем GWAS [13], не были связаны непосредственно со строго определяемой депрессией, а имели отношение к таким фенотипам, как нейротизм, курение, шизофрения.

Разный вклад сопутствующей психопатологии был подтвержден оценками генетических корреляций минимального фенотипа депрессии и строго определяемой депрессии с нейротизмом, биполярным расстройством и шизофренией [12]. Генетическая корреляция с этими тремя фенотипами составила для строго определяемой депрессии 65,8, 37,1, 42,7% соответственно, в то время как для минимального фенотипа депрессии она была больше — 80,2, 47,3, 46,8%.

Таким образом, можно зафиксировать, что все более активно развивается подход, который можно условно назвать «генетической верификацией» фенотипов, основанных на клинической психиатрической диагностике. В целом при сравнении генетической архитектуры минимальных фенотипов депрессии с теми фенотипами, которые были получены с использованием диагностических критериев в UK Biobank, было показано, что минимальные фенотипы неинформативны в отношении генетической этиологии и неполезны для разработки специфического лечения депрессии, так как имели больше общих генетических локусов с другими психическими расстройствами, чем строго определенная депрессия [12]. Вероятно, минимальное фенотипирование отражает скорее общее «психопатологическое ядро» как генетический феномен, чем специфические аспекты собственно депрессии как клинического феномена. И хотя минимальные фенотипы обеспечивают большую предсказательную силу для депрессии в независимых когортах на основе полигенного скора (от англ., Polygenic risk score, PRS), это, скорее, связано с большим размером выборки, а не с индексированием специфических для депрессии эффектов, что еще раз указывает на неспецифическую природу генетических вариантов, выявленных с использованием минимального фенотипирования депрессии [12].

Фенотипирование депрессии на основе использования скрининговых шкал

Еще одним способом фенотипирования может стать использование скрининговых психометрических инструментов. Важными характеристиками данного метода являются получение количественных оценок, наличие клинической валидации, т.е. подтверждения соответствия МКБ или DSM; формирование результата на основе самоотчета респондента; оценка состояния респондента преимущественно только на момент исследования. Скрининговые психометрические инструменты редко используются в качестве метода фенотипирования для генетических исследований, однако успешность такого подхода уже была продемонстрирована в исследованиях компании 23andMe, где использовалась шкала AUDIT для оценки паттерна употребления алкоголя и риска алкогольной зависимости в рамках большого исследования с учетом трансдиагностического подхода [45].

Использование скриниговых шкал в качестве самостоятельного метода фенотипирования имеет ряд преимуществ. Так, непрерывный количественный подход, заложенный в скриниговых шкалах, может позволить оценить пациентов, попавших в «серую зону» с субклиническим уровнем симптомов. Это особенно важно, так как в продольных исследованиях был показан повышенный риск развития депрессии у пациентов с подпороговой депрессией [46, 47]. С другой стороны, для оценки симптомов депрессии используется порядка 280 психометрических инструментов, при этом наиболее популярные в научных исследованиях шкалы лишь частично перекрываются по содержанию симптомов [48], что может только увеличивать гетерогенность изучаемого фенотипа депрессии.

Необходимо отметить, что психометрические шкалы не являются инструментом диагностики и анализ их данных как фенотипа не дает возможности приблизиться к разрешению противоречий между клиническим и скрининговым подходом в фенотипировании депрессии. В то же время использование психометрических шкал обоснованно и адекватно при проведении исследований популяционного уровня с участием очень больших групп «пациентов» и «контроля». В этом случае использование шкал может быть крайне полезным как метод «калибровки» или «внутреннего контроля» минимального фенотипа, основанного на простых вопросах.

На сегодняшний день не существует идеального метода фенотипирования депрессии вследствие объяснимой концентрации диагностических критериев только на клинических симптомах. С одной стороны, надежды, возлагаемые на метод минимального фенотипирования, который использовался для увеличения выборки и ухода от категориальной диагностики, не оправдались — его использование привело к значительному увеличению как клинической, так и генетической гетерогенности депрессии. С другой стороны, формальное определение депрессии по DSM-5/МКБ-10 не подразумевает определение генетически однородного фенотипа, так как диагностические критерии в этих классификациях сформированы, скорее, сложной историей психиатрии [49, 50]. В связи с этим растет критическая роль психиатрической эпидемиологии как в разработке стандартизированных инструментов для операционализированных диагностических критериев депрессии и других психических расстройств, так и в проведении будущих исследований типа GWAS путем внедрения новых фенотипических подтипов психических расстройств и их дименсий [1]. Особое значение в этом процессе изучения сложного фенотипа депрессии будет играть оценка более широкого диапазона данных, включая индивидуальные симптомы депрессии и их основные клинические характеристики, такие как возраст манифеста, количество эпизодов, наличие психотической симптоматики, реакция на терапию, семейная отягощенность, а также наличие сопутствующих хронических заболеваний [3].

Сложившуюся ситуацию можно расценивать как методологический кризис в области генетики депрессии, преодоление которого является ключевым условием для понимания генетической архитектуры депрессии и подлинных механизмов ее этиологии и патогенеза. При этом надежды не могут возлагаться только на появление новых технологических возможностей или усовершенствование методов биоинформатики, которые, безусловно, развиваются более стремительно, чем клиническая психиатрия. Поиск новых способов фенотипирования критически важен для изучения генетической архитектуры депрессии.

Сегодня можно выделить несколько направлений, которые нацелены сгладить противоречия методологии при проведении исследований. Одним из них является использование электронных диагностических опросников, основанных на критериях DSM-5/МКБ-10 и заполняемых самими пациентами. Как показали результаты исследований, депрессия, диагностированная с помощью опросников, имеет общую генетическую компоненту, что и депрессия, диагностируемая врачами в процессе полуструктурированного интервью [51, 52]. Переход к более достоверной диагностической структуре расстройства является основной целью психиатрической таксономии и персонализированной медицины. В связи с чем особый интерес приобретают компьютеризированные диагностические скрининговые инструменты, основанные на диагностических критериях DSM-5/МКБ-10 [53]. Такой подход позволит ускорить увеличение мощности выборки, но сохранит все внутренние противоречия, свойственные официальным диагностическим классификациям.

Практически чистым листом в области психиатрической генетики остается возможность использования психометрических скрининговых шкал. Безусловно, значение этих инструментов еще только предстоит изучить. Большое количество психометрических шкал ставит вопрос рационального выбора конкретного скринингового инструмента и оценки его генетической валидности. Возможно, использование скрининговых шкал как самостоятельного метода фенотипирования проблематично из-за тестирования признаков только в момент исследования и невозможности оценки динамических аспектов. Вместе с тем известно, что остаточная симптоматика, даже в период ремиссии, может свидетельствовать о наличии болезненного процесса [54]. Кроме того, предстоит оценить целесообразность использования скрининговых шкал в качестве дополнительного метода фенотипирования контроля при использовании минимального фенотипирования.

Одним из перспективных методов в изучении депрессии в настоящее время рассматривается поиск кандидатов в эндофенотипы, которые в меньшей степени будут зависеть от неспецифических клинических симптомов данного расстройства [55]. Кроме того, исследования, направленные на изучение эндофенотипов, могут быть результативными в случаях поиска ассоциаций с транснозологическими конструктами, например импульсивностью [56]. Принимая во внимание эти ограничения, акцент в молекулярно-генетических исследованиях начинает смещаться в сторону поиска фенотипов депрессии, которые могут быть использованы для валидации полученных данных GWAS. Стратегия поиска определяется сформулированными ранее и выдвинутыми недавно моделями. Наиболее признанной является концепция эндофенотипов, предложенная для изучения психических расстройств [57], согласно которой эндофенотип должен удовлетворять таким критериям, как специфичность, независимость от текущего состояния, наследуемость, накопление в отягощенных семьях, наличие биологической связи с заболеванием. На основании эти критериев в качестве эндофенотипов депрессии было предложено рассматривать негативные эмоции, снижение способности получать удовольствие (ангедония), снижение когнитивного функционирования, психомоторные изменения, нейровегетативные состояния, уязвимость к стрессу [58]. Первые результаты в этом направлении уже получены на примере атипичной депрессии со специфическим иммунно-воспалительными процессами [59], а также нейрокогнитивных нарушений [60].

Поиск кандидатов в эндофенотипы для изучения генетической архитектуры депрессии согласуется с моделью водораздела (watershed model), согласно которой необходим поиск показателей, которые в цепи причинно-следственных связей находятся ближе к генетическим вариантам, чем само заболевание, отличающееся высокой генетической гетерогенностью [61]. В этой модели взаимоотношение между заболеванием и его фенотипом сравнивается со стоками рек в океан. Находящийся «выше по течению», а следовательно, более специфичный узкий фенотип находится бли-

же к генетическому варианту, ассоциированному с ним истинной причинно-следственной связью. Депрессия представляется более широким руслом, образующимся ниже по течению, которое формируется за счет различных фенотипов, что и обусловливает ее гетерогенность. При этом следует учитывать разнородность самих фенотипов: они могут носить этиологический характер, т.е. быть связаны с конкретным типом депрессии (например, депрессия с ранним и поздним началом), обладать плейотропными свойствами, т.е. вносить вклад в развитие коморбидных состояний (например, определенные черты личности). Выбор показателей для фенотипирования чаще всего основан на знаниях, полученных в ранних работах по изучению генетики депрессии на материале близнецовых пар и отягощенных семей. Эти показатели условно можно разделить на связанные с клинико-демографическими характеристиками (пол, возраст начала болезни), средовыми факторами, эндофенотипами депрессии (см. перечисленные выше), атипичностью клинических проявлений.

Важным моментом также является тот факт, что большинство существующих GWAS исследований использует популяционные схемы, в которых близкие родственники, как правило, исключаются из анализа, чтобы избежать систематической ошибки из-за общих семейных эффектов, т.е. необъективных эффектов однонуклеотидных полиморфизмов (от англ. Single nucleotide polymorphism, SNP) или завышенной наследственности на основе SNP из-за смешения между аддитивными генетическими и семейными эффектами. Это решение в целом было распространено и на исследования по оценке генетического риска, в которых используются аналогичные популяционные схемы, как GWAS [62, 63]. Однако цель генетического прогнозирования следует четко отличать от цели оценки наследуемости. В отличие от оценки наследуемости, некритично выделять аддитивные генетические эффекты от других общих семейных эффектов в контексте геномного прогнозирования. Фактически такие семейные эффекты могут быть ценным источником информации для повышения точности прогноза. Поэтому исключение близких родственников для фенотипического предсказания может быть неоправданным. Как показало исследование B. Truong и соавт. [64], прогностическая точность PRS на основе 5000 человек с родственниками первой степени является аналогичной примерно для 220 000 неродственных лиц. Семейный дизайн также очень важен для поиска кандидатов в эндофенотипы, так как исследуемый маркер должен наблюдаться у здоровых родственников [65].

Перспективным представляется методологический подход к фенотипированию, совмещающий преимущества популяционного скрининга с клинической валидацией полученных геномных данных на ограниченной выборке пациентов с депрессией. Этот подход реализуется в текущем исследовании в рамках Российского национального консорциума по психиатрической генетике (РНКПГ) (http://rncpg.org). Консорциум обеспечивает выполнение единого протокола исследования, координацию, контроль и администрирование набора участников, выступает как методический и аналитический центр исследования [66, 67]. Планируется анализ связи геномных данных с двумя типами фенотипических характеристик: качественными и категориальными (диагноз, наличие симптомов) и количественными (балльные оценки выраженности симптомов). При проведении исследования планируются разработка PRS на выборке из популяции на основе самоопросников и последующее тестирование и валидация PRS на выборке пациентов с верифицированным клиническим диагнозом и здорового контроля с идентичной методологией фенотипирования. Такой подход приведет к формулировке «минимально достаточного» фенотипа, применение которого в комплексе с разработанной генетической тест-системой даст возможность проведения дальнейших исследований на больших выборках с минимальными затратами на клиническую диагностику. Кроме того, элементы такого фенотипа могут стать базой для построения диагностических скрининговых систем нового поколения, в основе которых будут лежать только «генетически валидированные» симптомы заболевания.

Приведенные данные также указывают на то, что фенотипирование депрессии на основании информации, полученной в GWAS, не является простой задачей. До сих пор она решалась с использованием биоинформатических методов. Для валидации фенотипов широко используется подход с использованием генетических данных: оценка наследуемости, расчет генетических корреляций, PRS, установление причинно-следственных связей между фенотипами на основе генетических данных (менделевская рандомизация), моделирование структурными уравнениями для поиска латентных факторов, объединяющих фенотипы на основе их генетического сходства [68]. Однако полученные с их помощью генетические ассоциации и корреляции не могут объяснить биологические механизмы, лежащие в основе рассматриваемых фенотипов. Для этого необходим поиск связанных с фенотипом причинно-следственной связью (каузальных) генов и изучение их функций на основе имеющихся данных о молекулярной нейробиологии мозга. Для этой цели используют такие подходы, как определение функциональной значимости (fine-mapping), транс-этнические GWAS исследования, выявление высокопенетрантных мутаций у человека и животных, изучение процессов регуляции транскрипции в нейрональных клетках человека, поиск нейрональных энхансеров внутри регионов GWAS. Применительно к депрессии исследования в этом направлении еще не получили должного размаха. Можно привести единичные публикации, в которых использовали определение функциональной значимости для выявления ассоциированных с депрессией гаплотипов [69] или проводили трансэтнический анализ (исследования международного консорциума CONVERGE на выборках европейских и китайской популяций) [70]. Поиск больших по размеру мутаций типа вариаций количества копий (CNVs) у лиц с депрессией не дал положительных результатов [71, 72], однако метаанализ, проведенный на расширенной выборке, выявил значительное обогащение генома больных короткими делециями размером менее 100 пар оснований [73]. Большинство делеций обнаружено в межгенных регионах, что косвенно указывает на их расположение в регуляторных элементах. Сообщалось также о присутствии ассоциированных с депрессивными симптомами редких мутаций, которые сегрегировались в нескольких поколениях большой родословной из Голландии [74]. Миссенс-мутация (rs115482041) на хромосоме 9p24 в гене *RCL1* объясняла более $^1/_2$ вариативности симптомов депрессии, измеренных с помощью шкалы HARDS, и 2,9% наследуемости этой генетически изолированной популяции.

Следующий шаг функциональных исследований депрессии — это переход от отдельных генов к функциональ-

ным группам генов, взаимодействующих в рамках молекулярных систем в определенных клеточных субпопуляциях головного мозга. Информацию об описании функций генов получают из различных баз транскриптомных данных — Gene Ontology (GO), Kyoto Encyclopaedia of Genes and Genome Elements (KEGG), Mouse Genome Informatics database (MGD). Недавно такой анализ был проведен для депрессии: наиболее релевантными являются гены семейства цитохромов P450 CYP2C19 и ген, кодирующий карбонилредуктазу 1 [75]. Еще одним подходом к исследованию функциональных групп генов является анализ разделенной наследуемости (partitioning heritability). Метод позволяет оценить долю наследуемости, обусловленной однонуклеотидными полиморфизмами (SNP), которая объясняет изменчивость в генах, входящих в исследуемую функциональную группу. Далее проводится оценка обогащения доли наследуемости, объясняемой полиморфизмами данной группы, по сравнению с долей наследуемости, которая объясняется набором случайных фрагментов генома, сопоставимых по основным характеристикам (количество фрагментов и распределение длин) с исследуемым набором генов. Первые исследования в этом направлении показали [76], что вклад в SNP-наследуемость отмечался в большей степени для кодирующих и 3'-UTR участков, объясняя большую долю вариативности по сравнению с некодирующими регионами. В этом отношении депрессия отличалась от шизофрении, для которой ранее была показана связь вклада SNP-наследуемости с некодирующими регионами [77].

Заключение

Для проведения современных исследований генетической архитектуры и выявления маркеров риска депрессии требуются большие и очень большие выборки, для набора которых необходимо сформулировать максимально краткие, но и максимально информативные критерии фенотипа для обеспечения качественного фенотипирования при минимальных финансовых и временных затратах. На сегодня оба подхода к фенотипированию депрессии — скрининговый и клинический — имеют как недостатки, так и преимущества, и важным условием развития генетических исследований депрессии является стремление к достижению баланса или успешного компромисса между ними. Наиболее рациональным представляется использование электронных диагностических опросников, основанных на критериях DSM-5/МКБ-10. Кроме того, такие сложные заболевания, как депрессия, не могут быть изучены в монодисциплинарном вакууме, и цель формирования адекватных и качественных фенотипов депрессии с обязательной клинической валидацией требует сотрудничества генетиков, клиницистов, эпидемиологов и математиков.

Исследование поддержано грантом РНФ 20-15-00132.

Авторы заявляют об отсутствии конфликта интересов.
The authors declare no conflicts of interest.

ЛИТЕРАТУРА/REFERENCES

1. Schulze TG, McMahon FJ. Psychiatric Genetics: A Primer for Clinical and Basic Scientists. *Oxford Univ Press*. 2018. USA. 222 pages.
2. Akbarian S, Nestler EJ. Epigenetic mechanisms in psychiatry. *Neuropsychopharmacology*. 2013;38:1:1-2. https://doi.org/10.1038/npp.2012.185
3. Cai N, Choi KW, Fried EI. Reviewing the genetics of heterogeneity in depression: operationalizations, manifestations and etiologies. *Hum Mol Genet*. 2020;ddaa115. https://doi.org/10.1093/hmg/ddaa115
4. Schork NJ. Genetics of complex disease — approaches, problems, and solutions. *Am J Respir Crit Care Med*. 1997;156:103-109. https://doi.org/10.1164/ajrccm.156.4.12-tac-5
5. Smoller JW, Andreassen OA, Edenberg HJ, Faraone SV, Glatt SJ, Kendler KS. Psychiatric genetics and the structure of psychopathology. *Mol Psychiatry*. 2019;24:409-420. https://doi.org/10.1038/s41380-017-0010-4
6. Kessler RC, Berglund P, Demler O, Jin R, Koretz D, Merikangas KR, Rush AJ, Walters EE, Wang PS; National Comorbidity Survey Replication. The epidemiology of major depressive disorder: results from the National Comorbidity Survey Replication (NCS-R). *JAMA*. 2003;289:23:3095-3105. https://doi.org/10.1001/jama.289.23.3095
7. Flint J, Kendler KS. The genetics of major depression. *Neuron*. 2014;81:484-503. https://doi.org/10.1016/j.neuron.2014.01.027
8. Schwabe I, Milaneschi Y, Gerring Z, Sullivan PF, Schulte E, Suppli NP, Thorp JG, Derks EM, Middeldorp CM. Unraveling the genetic architecture of major depressive disorder: merits and pitfalls of the approaches used in genome-wide association studies. *Psychol Med*. 2019;49:2646-2656. https://doi.org/10.1017/S0033291719002502
9. Levinson DF, Mostafavi S, Milaneschi Y, Rivera M, Ripke S, Wray NR, Sullivan PF. Genetic studies of major depressive disorder: Why are there no genome-wide association study findings and what can we do about it. *Biol Psychiatry*. 2014;76:510-512. https://doi.org/10.1016/j.biopsych.2014.07.029
10. Lu JT, Campeau PM, Lee BH. Genotype — phenotype correlation: promiscuity in the era of next-generation sequencing. *Obstet Gynecol Surv*. 2014;69:728-730. https://doi.org/10.1056/NEJMp1400788
11. Kendell R. Clinical validity. *Psychol Med*. 1989;19:1:45-55. https://doi.org/10.1017/S0033291700011016
12. Cai N, Revez JA, Adams MJ, Andlauer TFM, Breen G, Byrne EM, Clarke TK, Forstner AJ, Grabe HJ, Hamilton SP, Levinson DF, Lewis CM, Lewis G, Martin NG, Milaneschi Y, Mors O, Müller-Myhsok B, Penninx BWJH, Perlis RH, Pistis G, Potash JB, Preisig M, Shi J, Smoller JW, Streit F, Tiemeier H, Uher R, Van der Auwera S, Viktorin A, Weissman MM; MDD Working Group of the Psychiatric Genomics Consortium, Kendler KS, Flint J. Minimal phenotyping yields genome-wide association signals of low specificity for major depression. *Nat Genet*. 2020;52:4:437-447. https://doi.org/10.1038/s41588-020-0594-5
13. Howard DM, Adams MJ, Shirali M, Clarke TK, Marioni RE, Davies G, Coleman JRI, Alloza C, Shen X, Barbu MC, Wigmore EM, Gibson J; 23andMe Research Team, Hagenaars SP, Lewis CM, Ward J, Smith DJ, Sullivan PF, Haley CS, Breen G, Deary IJ, McIntosh AM. Genome-wide association study of depression phenotypes in UK Biobank identifies variants in excitatory synaptic pathways. *Nat Commun*. 2018;9:1:1-10. https://doi.org/10.1038/s41467-018-03819-3
14. Howard DM, Adams MJ, Clarke TK, Hafferty JD, Gibson J, Shirali M, Coleman JRI, Hagenaars SP, Ward J, Wigmore EM, Alloza C, Shen X, Barbu MC, Xu EY, Whalley HC, Marioni RE, Porteous DJ, Davies G, Deary IJ, Hemani G, Berger K, Teismann H, Rawal R, Arolt V, Baune BT, Dannlowski U, Domschke K, Tian C, Hinds DA.; 23andMe Research Team; Major Depressive Disorder Working Group of the Psychiatric Genomics Consortium, Trzaskowski M, Byrne EM, Ripke S, Smith DJ, Sullivan PF, Wray NR, Breen G, Lewis CM, McIntosh AM. Genome-wide meta-analysis of depression identifies 102 independent variants and highlights the importance of the prefrontal brain regions. *Nat Neurosci*. 2019;22:3:343-352. https://doi.org/10.1038/s41593-018-0326-7

15. Wray NR, Ripke S, Mattheisen M. Genome-wide association analyses identify 44 risk variants and refine the genetic architecture of major depression. *Nat Genet.* 2018;50:668-681. https://doi.org/10.1038/s41588-018-0090-3
16. McIntosh AM, Sullivan PF, Lewis CM. Uncovering the Genetic Architecture of Major Depression. *Neuron.* 2019;102:1:91-103. https://doi.org/10.1016/j.neuron.2019.03.022
17. Davis KAS, Coleman JRI, Adams M. Mental health in UK Biobank: development, implementation and results from an online questionnaire completed by 157 366 participants. *B J Psych Open.* 2019;4(3):83-90. https://doi.org/10.1192/bjo.2018.12
18. Davis KAS, Bashford O, Jewell A, Shetty H, Stewart RJ, Sudlow CLM, Hotopf MH. Using data linkage to electronic patient records to assess the validity of selected mental health diagnoses in English Hospital Episode Statistics (HES). *PLoS One.* 2018;13:3:1-15. https://doi.org/10.1371/journal.pone.0195002
19. Hall LS, Adams MJ, Arnau-Soler A, Clarke TK, Howard DM, Zeng Y, Davies G, Hagenaars SP, Maria Fernandez-Pujals A, Gibson J, Wigmore EM, Boutin TS, Hayward C, Scotland G; Major Depressive Disorder Working Group of the Psychiatric Genomics Consortium, Porteous DJ, Deary IJ, Thomson PA, Haley CS, McIntosh AM. Genome-wide meta-analyses of stratified depression in Generation Scotland and UK Biobank. *Transl Psychiatry.* 2018;8:1:1-12. https://doi.org/10.1038/s41398-017-0034-1
20. Smith DJ, Nicholl BI, Cullen B, Martin D, Ul-Haq Z, Evans J, Gill JM, Roberts B, Gallacher J, Mackay D, Hotopf M, Deary I, Craddock N, Pell JP. Prevalence and characteristics of probable major depression and bipolar disorder within UK biobank: cross-sectional study of 172,751 participants. *PLoS One.* 2013;8:11:e75362. https://doi.org/10.1371/journal.pone.0075362
21. Smoller JW. The use of electronic health records for psychiatric phenotyping and genomics. *Am J Med Genet B Neuropsychiatr Genet.* 2018;177:7:601-612. https://doi.org/10.1002/ajmg.b.32548
22. Thombs BD, Benedetti A, Kloda LA, Levis B, Nicolau I, Cuijpers P, Gilbody S, Ioannidis JP, McMillan D, Patten SB, Shrier I, Steele RJ, Ziegelstein RC. The diagnostic accuracy of the Patient Health Questionnaire-2 (PHQ-2), Patient Health Questionnaire-8 (PHQ-8), and Patient Health Questionnaire-9 (PHQ-9) for detecting major depression: protocol for a systematic review and individual patient data meta-analyses. *Syst Rev.* 2014;3:124. https://doi.org/10.1186/2046-4053-3-124
23. Luciano M, Hagenaars SP, Davies G, Hill WD, Clarke TK, Shirali M, Harris SE, Marioni RE, Liewald DC, Fawns-Ritchie C, Adams MJ, Howard DM, Lewis CM, Gale CR, McIntosh AM, Deary IJ. Association analysis in over 329,000 individuals identifies 116 independent variants influencing neuroticism. *Nat Genet.* 2018;50:1:6-11. https://doi.org/10.1038/s41588-017-0013-8
24. Wigmore EM, Hafferty JD, Hall LS, Howard DM, Clarke TK, Fabbri C, Lewis CM, Uher R, Navrady LB, Adams MJ, Zeng Y, Campbell A, Gibson J, Thomson PA, Hayward C, Smith BH, Hocking LJ, Padmanabhan S, Deary IJ, Porteous DJ, Mors O, Mattheisen M, Nicodemus KK, McIntosh AM. Genome-wide association study of antidepressant treatment resistance in a population-based cohort using health service prescription data and meta-analysis with GENDEP. *Pharmacogenomics J.* 2020;20:2:329-341. https://doi.org/10.1038/s41397-019-0067-3
25. Arroll B, Khin N, Kerse N. Screening for depression in primary care with two verbally asked questions: cross sectional study. *BMJ.* 2003;327:7424:1144-1146. https://doi.org/10.1136/bmj.327.7424.1144
26. Kendler KS. The Phenomenology of Major Depression and the Representativeness and Nature of DSM Criteria. *Am J Psychiatry.* 2016;173:8:771-780. https://doi.org/10.1176/appi.ajp.2016.15121509
27. Feighner JP, Robins E, Guze SB, Woodruff RA Jr, Winokur G, Munoz R. Diagnostic criteria for use in psychiatric research. *Arch Gen Psychiatry.* 1972;26:1:57-63. https://doi.org/10.1001/archpsyc.1972.01750190059011
28. Kendler KS, Muñoz RA, Murphy G. The development of the Feighner criteria: a historical perspective. *Am J Psychiatry.* 2010;167:2:134-142. https://doi.org/10.1176/appi.ajp.2009.09081155
29. Liu X, Jiang K. Why is Diagnosing MDD Challenging? *Shanghai Arch Psychiatry.* 2016;28(6):343-345. https://doi.org/10.11919/j.issn.1002-0829.216073
30. Zimmerman M, McGlinchey JB, Young D, Chelminski I. Diagnosing major depressive disorder III: can some symptoms be eliminated from the diagnostic criteria? *J Nerv Ment Dis.* 2006;194(5):313-317. https://doi.org/10.1097/01.nmd.0000217806.16329.ff
31. Kendler KS. Toward a scientific psychiatric nosology. Strengths and limitations. *Arch Gen Psychiatry.* 1990;47:10:969-973. https://doi.org/10.1001/archpsyc.1990.01810220085011
32. Kendler KS, Parnas J. Philosophical Issues in Psychiatry. The Johns Hopkins University Press; Baltimore, MD; 2008;368-383.
33. Dean CE. The Death of Specificity in Psychiatry: cheers or tears? *Perspectives in Biology and Medicine.* 2012;55:3:443-460. https://doi.org/10.1353/pbm.2012.0028
34. Lux V, Kendler KS. Deconstructing major depression: a validation study of the DSM-IV symptomatic criteria. *Psychol Med.* 2010;40:10:1679-1690. https://doi.org/10.1017/S0033291709992157
35. Khan AA, Gardner CO, Prescott CA, Kendler KS. Gender differences in the symptoms of major depression in opposite-sex dizygotic twin pairs. *Am J Psychiatry.* 2002;159:8:1427-1429. https://doi.org/10.1176/appi.ajp.159.8.1427
36. Middeldorp CM, Wray NR, Andrews G, Martin NG, Boomsma DI. Sex differences in symptoms of depression in unrelated individuals and opposite-sex twin and sibling pairs. *Twin Res Hum Genet.* 2006;9:5:632-636. https://doi.org/10.1375/183242706778553507
37. Kendler KS, Ohlsson H, Lichtenstein P, Sundquist J, Sundquist K. The Genetic Epidemiology of Treated Major Depression in Sweden. *Am J Psychiatry.* 2018;175:11:1137-1144. https://doi.org/10.1176/appi.ajp.2018.17111251
38. Kendler KS, Aggen SH, Neale MC. Evidence for multiple genetic factors underlying DSM-IV criteria for major depression. *JAMA Psychiatry.* 2013;70:6:599-607. https://doi.org/10.1001/jamapsychiatry.2013.751
39. Zeng Y, Navarro P, Xia C, Fernandez-Pujals AM, Thomson PA, Campbell A, Nagy R, Clarke TK, Hafferty JD, Smith BH, Hocking LJ, Padmanabhan S, Hayward C, MacIntyre DJ, Porteous DJ, Haley CS, McIntosh AM. Shared Genetics and Couple-Associated Environment Are Major Contributors to the Risk of Both Clinical and Self-Declared Depression. *EBioMedicine.* 2016;14:161-167. https://doi.org/10.1016/j.ebiom.2016.11.003
40. Касьянов Е.Д., Мазо Г.Э., Кибитов А.О. Роль семейных исследований в изучении нейробиологического базиса депрессивных расстройств. *Журнал неврологии и психиатрии им. С.С. Корсакова.* 2019;2:70-76. Kasyanov ED, Mazo GE, Kibitov AO. The role of family studies in research of neurobiological basis of depressive disorders. *Zhurnal nevrologii i psikhiatrii im. S.S. Korsakova [Journal of Neurology and Psychiatry named after S.S. Korsakov.* 2019;2:70-76. (In Russ.). https://doi.org/10.17116/jnevro2019119021787
41. Boyd JH, Weissman MM, Tompson WD, Myers JK. Screening for depression in a community sample. Understanding the discrepancies between depression symptoms and diagnostic scales. *Arch Gen Psychiatry.* 1982;39:1195-1200.
42. Mitchell AJ, Vaze A, Rao S. Clinical diagnosis of depression in primary care: a meta-analysis. *Lancet.* 2009;374:609-619.
43. Kendler KS, Gardner CO, Neale MC, Aggen S, Heath A, Colodro-Conde L, Couvyduchesne B, Byrne EM, Martin NG, Gillespie NA. Shared and specific genetic risk factors for lifetime major depression, depressive symptoms and neuroticism in three population-based twin samples. *Psychol Med.* 2019;49:16:2745-2753. https://doi.org/10.1017/S003329171800377X
44. Northern Ireland Statisticsand Research Agency: 2011 Census aggregate data. UK Data Service. 2016. https://doi.org/10.5257/census/aggregate-2011-1
45. Walters RK, Polimanti R, Johnson EC, McClintick JN, Adams MJ, Adkins AE, Aliev F, Bacanu SA, Batzler A, Bertelsen S, Biernacka JM, Bigdeli TB, Chen LS, Clarke TK, Chou YL, Degenhardt F, Docherty AR, Edwards AC, Fontanillas P, Foo JC, Fox L, Frank J, Giegling I, Gordon S, Hack LM, Hartmann AM, Hartz SM, Heilmann-Heimbach S, Herms S, Hodgkinson C, Hoffmann P, Jan Hottenga J, Kennedy MA, Alanne-Kinnunen M, Konte B, Lahti J, Lahti-Pulkkinen M, Lai D, Ligthart L, Loukola A, Maher BS, Mbarek H, McIntosh AM, McQueen MB, Meyers JL, Milaneschi Y, Palviainen T, Pearson JF, Peterson RE, Ripatti S, Ryu E, Saccone NL, Salvatore JE, Sanchez-Roige S, Schwandt M, Sherva R, Streit F, Strohmaier J, Thomas N, Wang JC, Webb BT, Wedow R, Wetherill L, Wills AG; 23andMe Research Team, Boardman JD, Chen D, Choi DS, Copeland WE, Culverhouse RC, Dahmen N, Degenhardt L, Domingue BW, Elson SL, Frye MA, Gäbel W, Hayward C, Ising M, Keyes M, Kiefer F, Kramer J, Kuperman S, Lucae S, Lynskey MT, Maier W, Mann K, Männistö S, Müller-Myhsok B, Murray AD, Nurnberger JI, Palotie A, Preuss U, Räikkönen K, Reynolds MD, Ridinger M, Scherbaum N, Schuckit MA, Soyka M, Treutlein J, Witt S, Wodarz N, Zill P, Adkins DE, Boden JM, Boomsma DI, Bierut LJ, Brown SA, Bucholz KK, Cichon S, Costello EJ, de Wit H, Diazgranados N, Dick DM, Eriksson

JG, Farrer LA, Foroud TM, Gillespie NA, Goate AM, Goldman D, Grucza RA, Hancock DB, Harris KM, Heath AC, Hesselbrock V, Hewitt JK, Hopfer CJ, Horwood J, Iacono W, Johnson EO, Kaprio JA, Karpyak VM, Kendler KS, Kranzler HR, Krauter K, Lichtenstein P, Lind PA, McGue M, MacKillop J, Madden PAF, Maes HH, Magnusson P, Martin NG, Medland SE, Montgomery GW, Nelson EC, Nöthen MM, Palmer AA, Pedersen NL, Penninx BWJH, Porjesz B, Rice JP, Rietschel M, Riley BP, Rose R, Rujescu D, Shen PH, Silberg J, Stallings MC, Tarter RE, Vanyukov MM, Vrieze S, Wall TL, Whitfield JB, Zhao H, Neale BM, Gelernter J, Edenberg HJ, Agrawal A. Transancestral GWAS of alcohol dependence reveals common genetic underpinnings with psychiatric disorders. *Nat Neurosci*. 2018;21:1656-1669.

46. Cuijpers P, de Graaf R, van Dorsselaer S. Minor depression: Risk profiles, functional disability, health care use, and risk of developing major depression. *J Affect Disord*. 2004;79:71-79. https://doi.org/10.1016/S0165-0327(02)00348-8

47. Cuijpers P, Smit F. Subthreshold depression as a risk indicator for major depressive disorder: a systematic review of prospective studies. *Acta Psychiatr Scand*. 2004;109:5:325-331. https://doi.org/10.1111/j.1600-0447.2004.00301.x

48. Fried EI. The 52 symptoms of major depression: lack of content overlap among seven common depression scales. *J Affect Disord*. 2017;208:191-197. https://doi.org/10.1016/j.jad.2016.10.019

49. Kendler KS. The nature of psychiatric disorders. *World Psychiatry*. 2016;15:1:5-12. https://doi.org/10.1002/wps.20292

50. Lilienfeld SO DSM-5: centripetal scientific and centrifugal antiscientific forces. *Clin Psychol Sci Pract*. 2014;21:269-279. https://doi.org/10.1111/cpsp.12075

51. Corfield EC, Yang Y, Martin NG, Nyholt DR. A continuum of genetic liability for minor and major depression. *Transl Psychiatry*. 2017;7:1-7. https://doi.org/10.1038/tp.2017.99

52. Direk N, Williams S, Smith JA. An Analysis of Two Genome-wide Association Meta-analyses Identifies a New Locus for Broad Depression Phenotype. *Biol Psychiatry*. 2017;827:5:322-329. https://doi.org/10.1016/j.biopsych.2016.11.013

53. Freimer NB, Mohr DC. Integrating behavioural health tracking in human genetics research. *Nat Rev Genet*. 2019;20:129-130. https://doi.org/10.1038/s41576-018-0078-y

54. Prisciandaro JJ, Roberts JE. A comparison of the predictive abilities of dimensional and categorical models of unipolar depression in the National Comorbidity Survey. *Psychol Med*. 2009;39:1087-1096. https://doi.org/10.1017/S0033291708004522

55. Miskowiak KW, Larsen JE, Harmer CJ, Siebner HR, Kessing LV, Macoveanu J, Vinberg M. Is negative self-referent bias an endophenotype for depression? An fMRI study of emotional self-referent words in twins at high vs. low risk of depression. *J Affect Disord*. 2018;226:267-273. https://doi.org/10.1016/j.jad.2017.10.013

56. Anokhin AP, Grant JD, Mulligan RC, Heath AC. The genetics of impulsivity: evidence for the heritability of delay discounting. *Biol Psychiatry*. 2015;77:10:887-894. https://doi.org/10.1016/j.biopsych.2014.10.022

57. Gottesman II, Gould TD. The endophenotype concept in psychiatry: etymology and strategic intentions. *Am J Psychiatry*. 2003;160:4:636-645. https://doi.org/10.1176/appi.ajp.160.4.636

58. Hasler G, Drevets WC, Manji HK, Charney DS. Discovering endophenotypes for major depression. *Neuropsychopharmacology*. 2004;29:10:1765-1781. https://doi.org/10.1038/sj.npp.1300506

59. Juruena MF, Bocharova M, Agustini B, et al. Atypical depression and non-atypical depression: Is HPA axis function a biomarker? A systematic review. *J Affect Disord*. 2018;233:45-67. https://doi.org/10.1016/j.jad.2017.09.052

60. Rock PL, Roiser JP, Riedel WJ, Blackwell AD. Cognitive impairment in depression: a systematic review and meta-analysis. *Psychol Med*. 2014;44:2029-2040. https://doi.org/10.1017/S0033291713002535

61. Ormel J, Hartman CA, Snieder H. The genetics of depression: successful genome-wide association studies introduce new challenges. *Transl Psychiatry*. 2019;9:1:114. https://doi.org/10.1038/s41398-019-0450-5

62. Yang J, Benyamin B, McEvoy BP, Gordon S, Henders AK, Nyholt DR, Madden PA, Heath AC, Martin NG, Montgomery GW, Goddard ME, Visscher PM. Common SNPs explain a large proportion of the heritability for human height. *Nat Genet*. 2010;42:7:565-569. https://doi.org/10.1038/ng.608

63. Maier RM, Zhu Z, Lee SH, Trzaskowski M, Ruderfer DM, Stahl EA, Ripke S, Wray NR, Yang J, Visscher PM, Robinson MR. Improving genetic prediction by leveraging genetic correlations among human diseases and traits. *Nat Commun*. 2018;9:1:989. https://doi.org/10.1038/s41467-017-02769-6

64. Truong B, Zhou X, Shin J, Li J, van der Werf JHJ, Le TD, Lee SH. Efficient polygenic risk scores for biobank scale data by exploiting phenotypes from inferred relatives. *Nat Commun*. 2020;11:1:3074. https://doi.org/10.1038/s41467-020-16829-x

65. Касьянов Е.Д., Меркулова Т.В., Кибитов А.О., Мазо Г.Э. Генетика расстройств биполярного спектра: фокус на семейные исследования с использованием полноэкзомного секвенирования. *Генетика*. 2020;56:7:762-782.
Kasyanov ED, Merculova TV, Kibitov AO, Mazo GE. Genetics of bipolar spectrum disorders: focus on family studies using whole exome sequencing. *Genetica [Russian Journal of Genetics]*. 2020;56:7:762-782. (In Russ.) https://doi.org/10.31857/S001667582007005X

66. Кибитов А.О. Российский национальный консорциум по психиатрической генетике: итоги первых двух лет работы, возможности развития и международных коллабораций. *Обозрение психиатрии и медицинской психологии им. В.М. Бехтерева*. 2019;4:1:31-35.
Kibitov AO. Russian National Consortium for Psychiatric Genetics: results of the first two years of work, development opportunities and international collaborations. *Obozrenie Psihiatrii i Medicinskoj Psihologii im. V.M. Bekhtereva [V.M. Bekhterev Review of Psychiatry and Medical Psychology]*. 2019;4:1:31-35. (In Russ.). https://doi.org/10.31363/2313-7053-2019-4-1-31-35

67. Fedorenko OY, Golimbet VE, Ivanova SA, Levchenko A, Gainetdinov RR, Semke AV, Simutkin GG, Gareeva AE, Glotov AS, Gryaznova A, Iourov IY, Krupitsky EM, Lebedev IN, Mazo GE, Kaleda VG, Abramova LI, Oleichik IV, Nasykhova YA, Nasyrova RF, Nikolishin AE, Kasyanov ED, Rukavishnikov GV, Timerbulatov IF, Brodyansky VM, Vorsanova SG, Yurov YB, Zhilyaeva TV, Sergeeva AV, Blokhina EA, Zvartau EE, Blagonravova AS, Aftanas LI, Bokhan NA, Kekelidze ZI, Klimenko TV, Anokhina IP, Khusnutdinova EK, Klyushnik TP, Neznanov NG, Stepanov VA, Schulze TG, Kibitov AO. Opening up new horizons for psychiatric genetics in the Russian Federation: moving toward a national consortium. *Mol psychiatry*. 2019;24:8:1099-1111. https://doi.org/10.1038/s41380-019-0354-z

68. Wendt FR, Pathak GA, Tylee DS, Goswami A, Polimanti R. Heterogeneity and Polygenicity in Psychiatric Disorders: A Genome-Wide Perspective. *Chronic Stress*. 2020;4:2470547020924844. https://doi.org/10.1177/2470547020924844

69. Howard DM, Hall LS, Hafferty JD, D, Zeng Y, Adams MJ, Clarke TK, Porteous DJ, Nagy R, Hayward C, Smith BH, Murray AD, Ryan NM, Evans KL, Haley CS, Deary IJ, Thomson PA, McIntosh AM. Genome-wide haplotype-based association analysis of major depressive disorder in Generation Scotland and UK Biobank. *Transl Psychiatry*. 2017;7:11:1263. https://doi.org/10.1038/s41398-017-0010-9

70. CONVERGE consortium. Sparse whole-genome sequencing identifies two loci for major depressive disorder. *Nature*. 2015;523:7562:588-591. https://doi.org/10.1038/nature14659

71. Rucker JJ, Tansey KE, Rivera M, Pinto D, Cohen-Woods S, Uher R, Aitchison KJ, Craddock N, Owen MJ, Jones L, Jones I, Korszun A, Barnes MR, Preisig M, Mors O, Maier W, Rice J, Rietschel M, Holsboer F, Farmer AE, Craig IW, Scherer SW, McGuffin P, Breen G. Phenotypic Association Analyses With Copy Number Variation in Recurrent Depressive Disorder. *Biol Psychiatry*. 2016;79:4:329-336. https://doi.org/10.1016/j.biopsych.2015.02.025

72. O'Dushlaine C, Ripke S, Ruderfer DM, Hamilton SP, Fava M, Iosifescu DV, Kohane IS, Churchill SE, Castro VM, Clements CC, Blumenthal SR, Murphy SN, Smoller JW, Perlis RH. Rare copy number variation in treatment-resistant major depressive disorder. *Biol Psychiatry*. 2014;76:7:536-541. https://doi.org/10.1016/j.biopsych.2013.10.028

73. Zhang X, Abdellaoui A, Rucker J, de Jong S, Potash JB, Weissman MM, Shi J, Knowles JA, Pato C, Pato M, Sobell J, Smit JH, Hottenga JJ, de Geus EJC, Lewis CM, Buttenschøn HN, Craddock N, Jones I, Jones L, McGuffin P, Mors O, Owen MJ, Preisig M, Rietschel M, Rice JP, Rivera M, Uher R, Gejman PV, Sanders AR, Boomsma D, Penninx BWJH, Breen G, Levinson DF. Genome-wide Burden of Rare Short Deletions Is Enriched in Major Depressive Disorder in Four Cohorts. *Biol Psychiatry*. 2019;85:12:1065-1073. https://doi.org/10.1016/j.biopsych.2019.02.022

74. Amin N, de Vrij FMS, Baghdadi M, Brouwer RWW, van Rooij JGJ, Jovanova O, Uitterlinden AG, Hofman A, Janssen HLA, Darwish Murad S, Kraaij R, Stedehouder J, van den Hout MCGN, Kros JM, van IJcken WFJ, Tiemeier H, Kushner SA, van Duijn CM. A rare missense variant

in RCL1 segregates with depression in extended families. *Mol Psychiatry.* 2018;23:5:1120-1126.
https://doi.org/10.1038/mp.2017.49

75. Docherty AR, Moscati A, Bigdeli TB, Edwards AC, Peterson RE, Adkins DE, Anderson JS, Flint J, Kendler KS, Bacanu SA. Pathway-based polygenic risk for severe depression implicates drug metabolism in CONVERGE. *Psychol Med.* 2020;50:5:793-798.
https://doi.org/10.1017/S0033291719000618

76. Peterson RE, Cai N, Bigdeli TB, Li Y, Reimers M, Nikulova A, Webb BT, Bacanu SA, Riley BP, Flint J, Kendler KS. The Genetic Architecture of Major Depressive Disorder in Han Chinese Women. *JAMA Psychiatry.* 2017;74:2:162-168.
https://doi.org/10.1001/jamapsychiatry.2016.3578

77. Gusev A, Lee SH, Trynka G, Finucane H, Vilhjálmsson BJ, Xu H, Zang C, Ripke S, Bulik-Sullivan B, Stahl E; Schizophrenia Working Group of the Psychiatric Genomics Consortium; SWE-SCZ Consortium, Kähler AK, Hultman CM, Purcell SM, McCarroll SA, Daly M, Pasaniuc B, Sullivan PF, Neale BM, Wray NR, Raychaudhuri S, Price AL; Schizophrenia Working Group of the Psychiatric Genomics Consortium; SWE-SCZ Consortium. Partitioning heritability of regulatory and cell-type-specific variants across 11 common diseases. *Am J Hum Genet.* 2014;95:5:535-552.
https://doi.org/10.1016/j.ajhg.2014.10.004

Поступила 01.10.2020
Received 01.10.2020
Принята к печати 06.10.2020
Accepted 06.10.2020