



ОБОЗРЕНИЕ ПСИХИАТРИИ И МЕДИЦИНСКОЙ ПСИХОЛОГИИ

имени В. М. Бехтерева



№ 4-1

2019 год

«Генетика и фармакогенетика психических заболеваний»

*Всероссийская научно-практическая конференция
с международным участием*

2-3 декабря 2019 года, Санкт-Петербург, ФГБУ «Национальный медицинский исследовательский центр психиатрии и неврологии им. В.М. Бехтерева» Минздрава России, ул. Бехтерева д.3.

Мероприятие проводится при финансовой поддержке Российского фонда фундаментальных исследований, проект № 19-015-20051.

Официальные Организаторы Конференции:

- Федеральное государственное бюджетное учреждение «Национальный медицинский исследовательский центр психиатрии и неврологии им. В.М. Бехтерева» Минздрава России
- Российское общество психиатров
- Российский национальный консорциум по психиатрической генетике
- Российский фонд фундаментальных исследований (РФФИ)

При участии:

- Федеральное государственное бюджетное научное учреждение «Научный центр психического здоровья» Российской академии наук
- Федеральное государственное бюджетное учреждение «Национальный медицинский исследовательский центр психиатрии и наркологии им. В.П. Сербского» Минздрава России
- НИИ психического здоровья, Федеральное государственное бюджетное научное учреждение «Томский национальный исследовательский медицинский центр» Российской академии наук
- Федеральное государственное бюджетное образовательное учреждение дополнительного профессионального образования «Российская медицинская академия непрерывного профессионального образования» Минздрава России
- Институт трансляционной биомедицины СПбГУ
- Институт фармакологии им. А.В. Вальдмана ПСПбГМУ им. И.П. Павлова
- Общество фармакогенетики, фармакокинетики и персонализированной терапии

Российское общество психиатров
Федеральное государственное бюджетное учреждение
«Национальный медицинский исследовательский центр
психиатрии и неврологии им. В.М. Бехтерева»
Министерства здравоохранения РФ (учредитель)
ОБОЗРЕНИЕ ПСИХИАТРИИ И МЕДИЦИНСКОЙ ПСИХОЛОГИИ
имени В.М. Бехтерева
№ 4-1, 2019

V.M. BEKTEREV REVIEW OF PSYCHIATRY AND MEDICAL PSYCHOLOGY

Главный редактор

Н.Г. Незнанов, д.м.н., профессор, засл. деятель науки РФ
(Санкт-Петербург)

Заместители главного редактора

Е.М. Крупицкий, д.м.н., профессор (Санкт-Петербург)
В.А. Михайлов, д.м.н. (Санкт-Петербург)

Члены редакционной коллегии

А.В. Васильева, д.м.н. (Санкт-Петербург)
Л.Н. Горобец, д.м.н., профессор (Москва)
Т.А. Караваева, д.м.н. (Санкт-Петербург)
В.Л. Козловский, д.м.н. (Санкт-Петербург)
А.П. Коцюбинский, д.м.н., профессор (Санкт-Петербург)
А.О. Кибитов, д.м.н. (Москва)
Г.Э. Мазо, д.м.н., профессор (Санкт-Петербург)
И.В. Макаров, д.м.н., профессор (ответственный секретарь)
(Санкт-Петербург)

С.Н. Мосолов, д.м.н., профессор, засл. деятель науки РФ (Москва)
А.Б. Шмуклер, д.м.н., профессор (Москва)

О.Ю. Щелкова, д.псих.н., профессор (Санкт-Петербург)
В.М. Ялтонский, д.м.н., профессор (Москва)

Члены редакционного совета

Ю.А. Александровский, д.м.н., профессор,
чл.-корр. РАН (Москва)
С.А. Алтынбеков, д.н.м., профессор (Алматы)
М. Аммон, д.псих.н. (Берлин)
Т.Н. Балашова к.псих.н., профессор (Бетесда)
Н.А. Бохан, д.м.н., профессор, академик РАН,
засл. деятель науки РФ (Томск)
Л.И. Вассерман, д.м.н., профессор (Санкт-Петербург)
В.Д. Вид, д.м.н., профессор (Санкт-Петербург)
А.Ю. Егоров, д.м.н., профессор (Санкт-Петербург)
С.Н. Ениколопов, к.псих.н., доцент (Москва)
Х. Кассинов, профессор (Нью-Йорк)
В.Н. Краснов, д.м.н., профессор (Москва)
О.В. Лиманкин, д.м.н. (Санкт-Петербург)
Н.Б. Лутова, д.м.н. (Санкт-Петербург)
В.В. Макаров, д.м.н., профессор (Москва)
П.В. Морозов, д.м.н., профессор (Москва)
В.Э. Пашковский, д.м.н. (Санкт-Петербург)
Н.Н. Петрова, д.м.н., профессор (Санкт-Петербург)
Ю.В. Попов, д.м.н., профессор, засл. деятель науки РФ
(Санкт-Петербург)

П.И. Сидоров, д.м.н., профессор, академик РАН (Архангельск)
А.Г. Соловьев, д.м.н., профессор (Архангельск)
А.Г. Софронов, д.м.н., профессор, чл.-корр. РАН
(Санкт-Петербург)

Е.В. Снедков, д.м.н., профессор (Санкт-Петербург)
С. Тиано, профессор (Тель-Авив)

А.С. Тиганов, д.м.н., профессор, академик РАН (Москва)
Б.Д. Цыганков, д.м.н., профессор, член-корр. РАН (Москва)
С.В. Цыцарев, профессор (Нью-Йорк)
Е. Чкония, д.м.н. профессор (Тбилиси)
А.В. Шаболтас, к.псих.н. (Санкт-Петербург)
В.К. Шамрей, д.м.н., профессор (Санкт-Петербург)

В.М. Шкловский, д.пс.н., профессор, академик РАО (Москва)
Э.Г. Эйдмиллер, д.м.н., профессор (Санкт-Петербург)
К.К. Яхин, д.м.н., профессор (Казань)

Editor-in-chief

N.G. Neznanov (Saint-Petersburg)

Deputy Chief Editor

E.M. Krupitsky (Saint-Petersburg)
V.A. Mikhailov (Saint-Petersburg)

Editorial board

A.V. Vasileva (Saint-Petersburg)
L.N. Gorobets (Saint-Petersburg)
T.A. Karavaeva (Saint-Petersburg)
V.L. Kozlovskiy (Saint-Petersburg)
A.P. Kotsubinsky (Saint-Petersburg)
A.O. Kibitov (Moscow)
G.E. Mazo (Saint-Petersburg)
I.V. Makarov (executive secretary) (Saint-Petersburg)

S.N. Mosolov (Moscow)
A.B. Shmukler (Moscow)
O.Yu. Shchelkova (Saint-Petersburg)
V.M. Yaltonsky (Moscow)

Editorial council

Yu.A. Alexandrovsky (Moscow)
C.A. Altynbekov (Almaty)
M. Ammon (Berlin)
T.N. Balachova (Bethesda)
N.A. Bohan (Tomsk)

L.I. Wasserman (Saint-Petersburg)
V.D. Vid (Saint-Petersburg)
A.Yu. Egorov (Saint-Petersburg)
S.N. Enikolopov (Moscow)
H. Kassinove (New York)
V.N. Krasnov (Moscow)
O.V. Limankin (Saint-Petersburg)
N.B. Lutova (Saint-Petersburg)
V.V. Makarov (Moscow)
P.V. Morozov (Moscow)
V.E. Pashkovskiy (Saint-Petersburg)
N.N. Petrova (Saint-Petersburg)
Yu.V. Popov (Saint-Petersburg)

P.I. Sidorov (Arkhangelsk)
A.G. Soloviev (Arkhangelsk)
A.G. Sofronov (Saint-Petersburg)

E.V. Snedkov (Saint-Petersburg)
S. Tiano (Tel-Aviv)

A.S. Tiganov (Moscow)
B.D. Tsygankov (Moscow)
S.V. Tsytsarev (New York)
E. Chkonია (Tbilisi)
A.V. Shabolts (Saint-Petersburg)
V.K. Shamrej (Saint-Petersburg)
V.M. Shklovsky (Moscow)
E.G. Eidemiller (Saint-Petersburg)
K.K. Yakhin (Kazan)

Журнал входит в рекомендованный ВАК РФ список изданий для публикации материалов докторских диссертаций и индексируется в электронной поисковой системе базы данных РИНЦ (Российский индекс научного цитирования).

Журнал зарегистрирован в Государственном комитете РФ по печати. Свидетельство о регистрации ПИ № ФС 77-48985

Тираж 2000 экз. ISSN 2313-7053. Подписной индекс по каталогу агентства «Роспечать» — 70232

© ФГБУ «НМИЦ ПН им. В.М. Бехтерева» Минздрава России, 2013. Все права защищены. Полное или частичное воспроизведение материалов, опубликованных в журнале, допускается только с письменного разрешения редакции.

Издательский дом «Арс меденти».

Почтовый адрес издательства: г. Санкт-Петербург, 191119, а/я 179, E-mail: amedendi@mail.ru

Редакция не несет ответственности за содержание рекламных материалов.

По вопросам рекламы обращаться в издательство.

ИССЛЕДОВАНИЯ		INVESTIGATIONS
Приветственное слово Н.Г. Незнанова	5	Word of welcome N.G. Neznanov
Эра post-GWAS в генетике шизофрении <i>Голимбет В.Е., Голов А.К., Кондратьев Н.В.</i>	6	Post-GWAS era in genetics of schizophrenia <i>Golimbet V.E., Golov A.K., Kondratyev N.V.</i>
Применение подходов с использованием полигенных шкал риска для изучения генетической архитектуры шизофрении <i>Эскотт-Прайс В.</i>	8	Using polygenic risk score approaches to investigate the common-variant genetic architecture of schizophrenia <i>Escott-Price V.</i>
Фармакогенетика химических зависимостей <i>Крупницкий Е.М., Ахметова Э.А., Асадуллин А.Р.</i>	12	Pharmacogenetics of chemical addictions <i>Krupitsky E.M., Akhmetova E.A., Asadullin A.R.</i>
Новые подходы к фармакогенетике лекарственно-индуцированной гиперпролактинемии у больных шизофренией <i>Иванова С.А.</i>	21	New approaches to pharmacogenetics of drug-induced hyperprolactinemia in patients with schizophrenia <i>Ivanova S.A.</i>
Клинико-фармакологические технологии персонализированной медицины: что сейчас и что будет? <i>Сычев Д.А.</i>	24	Clinical and pharmacological technologies of personalized medicine: what now and what will happen? <i>Sychev D.A.</i>
Генетические предикторы терапевтического ответа на препараты лития <i>Хейлброннер У.</i>	26	Genetic Predictors of Lithium Response <i>Heilbronner U.</i>
Должна ли психиатрическая молекулярная генетика учитывать эффект когорты по рождению? <i>Харро Я., Лаас К., Вахт М., Ээнсо Д., Куррикофф Т., Сакала К., Клайв Э., Вейдебаум Т.</i>	28	Does psychiatric molecular genetics need to account for the birth cohort effect? <i>Harro J., Laas K., Vaht M., Eensoo D., Kurrikoff T., Sakala K., Kiive E., Veidebaum T.</i>
Российский национальный консорциум по психиатрической генетике: итоги первых двух лет работы, возможности развития и международных коллабораций <i>Кибитов А.О.</i>	31	Russian National Consortium for Psychiatric Genetics: results of the first two years of work, development opportunities and international collaborations <i>Kibitov A.O.</i>
Генетика дофаминэргической системы: сравнение аддикций и болезни Паркинсона <i>Карл Лин З., Холл Ф.С., Бэлл Р.Л.</i>	36	Dopamine Genetics: Substance Use Disorders vs. Parkinson's Disease <i>Carl Lin Z., Hall F.S., Bell R.L.</i>
Оптогенетические подходы к анализу роли дофаминэргической нейромедиации в развитии зависимости от алкоголя: от корреляций к механизмам <i>Будыгин Е.А.</i>	39	Optogenetic approaches for the analysis of the role of dopaminergic neurotransmission in the development of alcohol dependence: from correlations to mechanisms <i>Budygin E.A.</i>
Этические аспекты проведения геномных исследований в психиатрии <i>Семенова Н.В.</i>	41	Ethical aspects for genomic research in psychiatry <i>Semenova N.V.</i>
Терапевтическая резистентность при депрессии с позиции генетики и фармакогенетики <i>Мазо Г.Э., Рукавишников Г.В., Кибитов А.О.</i>	43	Therapeutic resistance in depression from the genetics and pharmacogenetics point of view <i>Mazo G.E., Rukavishnikov G.V., Kibitov A.O.</i>
Геномные механизмы патогенеза тревоги и депрессии на экспериментальных моделях <i>Калуев А.В., Демин К.А., Волгин А.Д.</i>	48	Genomic mechanisms of anxiety and depression pathogenesis in experimental models <i>Kalueff A.V., Demin K.A., Volgin A.D.</i>
Международный консорциум генетики лития (ConLiGen): достижения и сотрудничество <i>Хейлброннер У.</i>	51	The International Consortium of Lithium Genetics (ConLiGen): Achievements and Collaborations <i>Heilbronner U.</i>
Инфраструктура PsyCourse как пример лонгитудинального исследования в биологической психиатрии <i>Грязнова А.</i>	53	The PsyCourse Infrastructure as an Example for Longitudinal Research in Biological Psychiatry <i>Gryaznova A.</i>
Многофакторные полигенные модели в персонифицированной психиатрии <i>Алфимова М.В.</i>	55	Multivariate polygenic models in personalized psychiatry <i>Alfimova M.V.</i>
Полногеномные ассоциативные исследования в суицидологии — анализ основных результатов <i>Розанов В.А., Мазо Г.Э., Кулемин Н.А., Горбачев А.Ю., Касьянов Е.Д.</i>	58	Genome-wide association studies in suicidology — analysis of main results <i>Rozanov V.A., Mazo G.E., Kulemin N.A., Gorbachev A.Yu., Kasyanov E.D.</i>

- Поиск генетических предикторов ответа на фармакотерапию налтрексоном при синдроме зависимости от опиоидов** 61
Блохина Е.А., Крупицкий Е.М., Кибитов А.О., Палаткин В.Я., Ярославцева Т.С., Вербицкая Е.В., Звартау Э.Э.
- RDoC: интеграция или разобщение нейронауки и психопатологии?** 65
Ахажкин Р.В.
- Генетические маркеры нарушений одноуглеродного метаболизма при шизофрении** 67
Жилыева Т.В., Пятайкина А.С., Благодравова А.С., Мазо Г.Э.
- Возможности применения нейрофизиологических тестов — эндофенотипов шизофрении для изучения роли генетических факторов в организации когнитивных процессов в норме и при психических заболеваниях** 70
Киренская А.В., Сторожева З.И., Кибитов А.О.
- Генетический риск наркологических заболеваний у несовершеннолетних: фенотипические эффекты** 73
Яковлев А.Н., Пашкевич Н.В., Витчинкина В.И.
- Фармакогенетические биомаркеры безопасности антипсихотиков у подростков с острым психотическим эпизодом** 75
Иващенко Д.В., Буromская Н.И., Шиманов П.В., Дейч Р.В., Рыжикова К.А., Гришина Е.А., Шевченко Ю.С., Сычев Д.А.
- Генетические и эпигенетические аспекты коморбидности депрессии и соматических заболеваний** 78
Рукавишников Г.В., Кибитов А.О., Мазо Г.Э., Незнанов Н.Г.
- Хромосомные аномалии и вариации числа копий последовательностей ДНК в группе детей с недифференцированными формами нарушения психики** 80
Куриная О.С., Юров И.Ю., Ворсанова С.Г.
- Использование моделей полигенного риска для предсказания развития униполярной депрессии и суицидального поведения на основании черт тревожного ряда как эндофенотипов** 82
Казанцева А.В., Еникеева Р.Ф., Давыдова Ю.Д., Валинуров Р.Г., Ахмерова И.Ю., Малых С.Б., Лобаскова М.М., Хуснутдинова Э.К.
- Крысы, нокаутные по гену дофаминавого транспортёра, как новая доклиническая модель гипер- и гипо-дофаминергических состояний** 84
Суханов И.М., Лео Д., Тур М.А., Белозерцева И.В., Савченко А.А., Гайнетдинов Р.Р.
- Генетические аспекты немоторных проявлений болезни Паркинсона** 86
Сафонова Н.Ю.
- Генетические факторы риска развития синдрома болевой дисфункции височно-нижнечелюстного сустава** 88
Коцюбинская Ю.В.
- Распространенность аллельных вариантов гена CYP2D6*10 (100C>T, rs1065852) у больных эпилепсией Северо-Западного региона и Сибири** 91
Сивакова Н.А., Шнайдер Н.А., Дмитренко Д.В., Липатова Л.В., Толмачев М.Ю., Насырова Р.Ф.
- Гены дофаминовых рецепторов и транспортера у больных шизофренией: ассоциации с клиническими характеристиками заболевания** 93
Бойко А.С., Пожидаев И.В., Падерина О.З., Семке А.В.
- Exploring genetic predictors of naltrexone treatment response in opioid use disorder**
Blokhina E.A., Krupitsky E.M., Kibitov A.O., Palatkin V.Ya., Yaroslavtseva T.S., Verbitskaya E.V., Zvartau E.E.
- RDoC: integration or separation of neuroscience and psychopathology?**
Akhajkin R.V.
- Genetic markers of One-Carbon Metabolism Disorders in Schizophrenia**
Zhilyaeva T.V., Piatoykina A.S., Blagodaravova A.S., Mazo G.E.
- The opportunity of application of neurophysiological tests — schizophrenia endophenotypes for studying the role of genetic factors in cognitive processes in healthy subjects and in psychiatric diseases**
Kirenskaya A.V., Storozheva Z.I., Kibitov F.O.
- Genetic risks of addictive disorders in adolescents: phenotypic effects**
Yakovlev A.N., Pashkevich N.V., Vitshinkina V.I.
- Pharmacogenetics biomarkers of antipsychotics' safety in adolescents with acute psychotic episode**
Ivashchenko D.V., Buromskaya N.I., Shimanov P.V., Deitch R.V., Ryzhykova K.A., Grishina E.A., Shevchenko Yu.S., Sychev D.A.
- Genetic and epigenetic aspects of depression and somatic disorders comorbidity**
Rukavishnikov G.V., Kibitov A.O., Mazo G.E., Neznanov N.G.
- Chromosomal abnormalities and copy number variations in children with idiopathic mental illness**
Kurinnaia O.S., Iourov I.Y., Vorsanova S.G.
- Polygenic risk score models based on anxiety-related traits as endophenotypes to predict unipolar depression and suicidal behavior**
Kazantseva A.V., Enikeeva R.F., Davydova Yu.D., Valinurov R.G., Ahmerova I.Yu., Malykh S.B., Lobaskova M.M., Khusnutdinova E.K.
- Dopamine transporter knockout rats as the new preclinical model of hyper- and hypo-dopaminergic disorders**
Sukhanov I., Leo D., Tur M.A., Belozertseva I.V., Savchenko A., Gainetdinov R.R.
- Genetic aspects of non-motor symptoms in Parkinson's disease**
Safonova N.Y.
- Genetic risk factors of syndrome pain dysfunction of the temporomandibular joint**
Kotsiubinskaya J.V.
- The prevalence of CYP2D6*10 (100C>T, rs1065852) gene polymorphism in Russian patients with epilepsy (North-Western and Siberian Districts)**
Sivakova N.A., Shnayder N.A., Dmitrenko D.V., Lipatova L.V., Tolmachev M.Y., Nasyrova R.F.
- Genes of dopamine receptors and transporter in patients with schizophrenia: associations with the clinical characteristics of the disorder**
Boiko A.S., Pozhidaev I.V., Paderina O.Z., Semke A.V.

- | | | |
|---|-----|---|
| <p>Ассоциация полиморфных вариантов генов рецепторов серотонина, ферментов синтеза и метаболизма серотонина с депрессивным расстройством и клинической ремиссией
<i>Вялова Н.М., Симуткин Г.Г.</i></p> | 95 | <p>Association of polymorphic variants of serotonin receptor genes, serotonin synthesis and metabolism enzymes genes with depressive disorder and clinical remission
<i>Vyalova N.M., Simutkin G.G.</i></p> |
| <p>Типы течения шизофрении и полиморфизмы генов нейрональных протеинкиназ на модели PIP5K2A, GSK3B и AKT1
<i>Полтавская Е.Г., Федоренко О.Ю.</i></p> | 98 | <p>Type of course of schizophrenia and polymorphisms of neuronal protein kinase genes on the model of PIP5K2A, GSK3B and AKT1
<i>Poltavskaya E.G., Fedorenko O.Y.</i></p> |
| <p>Процессы-кандидаты расстройств аутистического спектра, выявленные с помощью анализа вариаций числа копий последовательностей ДНК
<i>Зеленова М.А., Ворсанова С.Г., Юров И.Ю.</i></p> | 101 | <p>Candidate processes for autism spectrum disorders revealed by copy number variation analysis
<i>Zelenova M.A., Vorsanova S.G., Iourov I.Y.</i></p> |
| <p>Эпигеномное редактирование потенциальных энхансеров генов риска шизофрении: подходы к оптимизации генетических конструкций
<i>Абашкин Д.А., Куришев А.О., Смирнова С.В., Карпов Д.С., Голимбет В.Е.</i></p> | 103 | <p>Epigenome editing of the potential enhancers of the schizophrenia risk genes: approaches for optimization of the genetic constructs
<i>Abashkin D.A., Kurishev A.O., Smirnova S.V., Karpov D.S., Golimbet V.E.</i></p> |
| <p>Роль генетических исследований с семейным дизайном в изучении аффективных расстройств
<i>Касьянов Е.Д., Мазо Г.Э., Кибитов А.О.</i></p> | 106 | <p>The role of genetic research with family design in the study of affective disorders
<i>Kasyanov E.D., Maso G.E., Kibitov A.O.</i></p> |
| <p>Влияние полиморфизма Val158Met гена КОМТ на параметры компонента N100 слухового вызванного потенциала и выполнение теста «oddball» в норме и при шизофрении
<i>Федотова А.А., Киренская А.В.</i></p> | 109 | <p>Effects of the COMT Val158Met polymorphism on N100 component of auditory evoked potential and oddball task performance in healthy subjects and schizophrenia patients
<i>Fedotova A.A., Kirenskaya A.V.</i></p> |
| <p>Генетические особенности дофаминергической нейромедиаторной системы у пациентов с сочетанием алкогольной зависимости и депрессии
<i>Николишин А.Е., Бродянский В.М., Чупрова Н.А., Соловьева М.Г., Кибитов А.О.</i></p> | 112 | <p>Genetic features of the dopaminergic neurotransmitter system in patients with alcohol dependence and depression comorbidity.
<i>Nikolishin A.E., Brodyansky V.M., Chuprova N.A., Solovieva A.V., Kibitov A.O.</i></p> |
| <p>Полиморфные варианты генов системы метаболизма ксенобиотиков и индекс массы тела у больных шизофренией, получающих антипсихотическую терапию
<i>Пожидаяев И.В., Бойко А.С., Корнетова Е.Г.</i></p> | 115 | <p>Polymorphic variants of xenobiotic metabolism genes and body mass index in schizophrenia patients receiving antipsychotic therapy
<i>Pozhidaev I.V., Boiko A.S., Kornetova E.G.</i></p> |
| <p>Вариабельность ответа на фармакотерапию налтрексоном и гуанфацином у пациентов с синдромом зависимости от опиоидов: фармакогенетический аспект
<i>Палаткин В.Я., Кибитов А.О., Крупицкий Е.М., Блохина Е.А., Бродянский В.М., Вербицкая Е.В., Звартау Э.Э.</i></p> | 118 | <p>Variability of response to pharmacotherapy of naltrexone and guanfacin in patients with opioid dependence syndrome: pharmacogenetic aspect
<i>Palatkin V.Ya., Kibitov A.O., Krupitsky E.M., Blokhina E.A., Brodyansky V.M., Verbitskaya E.V., Zvartau E.E.</i></p> |
| <p>Эффективность профилактической программы, направленной на формирование трезвости у лиц, злоупотребляющих алкоголем, не зависит от уровня генетического риска наркологических заболеваний
<i>Вантей В.Б., Яковлев А.Н., Витчинкина В.И.</i></p> | 122 | <p>The effectiveness of the preventive program aimed at the formation of sobriety in alcohol abusers does not depend on the level of genetic risk of substance abuse
<i>Vantej V.B., Jakovlev A.N., Vitchinkina V.I.</i></p> |
| <p>Изучение ассоциации полиморфных вариантов гена PIP5K2A с коморбидным течением алкогольной зависимости и депрессивных расстройств
<i>Михалицкая Е.В., Рощина О.В., Иванова С.А., Бохан Н.А.</i></p> | 124 | <p>Study of the polymorphic variants of the PIP5K2A gene association with the comorbidity of alcoholism and affective disorders
<i>Mikhalietskaya E.V., Roshchina O.V., Ivanova S.A., Bokhan N.A.</i></p> |
| <p>Внедрение алгоритмов машинного обучения в анализ геномных и феномных данных в области психиатрии
<i>Нургалиев Т.И.</i></p> | 127 | <p>Machine learning methods for analyzing genomic and phenomic data in psychiatry
<i>Nurgaliev T.I.</i></p> |
| <p>Отсутствие ассоциации полиморфных вариантов rs1065852 и rs3892097 гена CYP2D6 с терапевтической резистентностью при шизофрении
<i>Сосин Д.Н., Иванов М.В., Муслимова Л.М., Иващенко Д.В., Сычев Д.А.</i></p> | 128 | <p>No association of rs1065852 and rs3892097 polymorphisms gene CYP2D6 with treatment resistant schizophrenia
<i>Sosin D.N., Ivanov M.V., Muslimova L.M., Ivashchenko D.V., Sychev D.A.</i></p> |

Приветственное слово Н.Г. Незнанова

Дорогие друзья и коллеги

От лица Российского общества психиатров и Оргкомитета приглашаю вас в Санкт-Петербург для участия во Всероссийской научно-практической конференции с международным участием «Генетика и фармакогенетика психических заболеваний». Это вторая в России профильная конференция по данной тематике, которая проводится при неизменной поддержке Российского фонда фундаментальных исследований.

Наш форум посвящен обсуждению важнейших фундаментальных проблем генетики и фармакогенетики основных психических заболеваний и прикладным вопросам трансляции и внедрения результатов исследований в практическую психиатрию и наркологию. В рамках Конференции планируются доклады ведущих отечественных и зарубежных ученых — генетиков, психиатров, наркологов и практических врачей, пройдет специальная секция для молодых ученых, круглые столы и дискуссии по наиболее актуальным вопросам генетических исследований в области этиологии, патогенеза и терапии психических заболеваний. Важнейшим аспектом этого научного мероприятия будет процесс интеграции и взаимодействия с мировым научным сообществом в рамках современных доказательных генетических исследований популяционного уровня.

В составе организаторов Конференции — ведущие научные и клинические центры России в области психиатрии и наркологии.

Проведение Конференции в стенах Национального медицинского исследовательского центра психиатрии и неврологии им. В.М. Бехтерева, старейшего психиатрического научного института в России, символично и продолжает традиции его основателя — академика В.М. Бехтерева, который во многих своих работах освещал вопросы наследственности. В 1897 и 1898 гг. им опубликованы работы «Законы наследственности» и «Роль наследственности в передаче болезней». На Международном конгрессе по психиатрии, неврологии, психологии и общественному призрению (1907 г.) он выступил с сообщением «Вопросы вырождения и борьба с ним». В Психоневрологическом институте работали известные российские генетики Ю.А. Филипченко и С.Н. Давиденков.

И сегодня НМИЦ ПН им. В.М. Бехтерева является признанным научным лидером в области фармакогенетики психиатрических и наркологических расстройств, и Конференция представляет уникальную возможность в свете современного этапа развития мировой науки, подвергнуть обсуждению её достижения и определить перспективы научного поиска и возможности их внедрения в практическую врачебную деятельность. Участие ведущих отечественных и зарубежных специалистов позволит обменяться опытом и научными идеями, реализовать новые и укрепить уже существующие научные контакты.

В этом номере журнала публикуются материалы Всероссийской научно-практической конференции с международным участием «Генетика и фармакогенетика психических заболеваний».

Добро пожаловать на Конференцию! Добро пожаловать в Санкт-Петербург!

С уважением,

Главный редактор Незнанов Н.Г. — д.м.н., профессор, Заслуженный деятель науки РФ, директор ФГБУ «НМИЦ ПН им. В.М. Бехтерева» Минздрава России, Президент Российского общества психиатров, Главный внештатный специалист-эксперт по психиатрии Росздравнадзора, Президент Всемирной ассоциации динамической психиатрии

Эра post-GWAS в генетике шизофрении

Голимбет В.Е.¹, Голов А.К.¹, Кондратьев Н.В.¹
¹Научный центр психического здоровья, Москва

Резюме. Использование методологии широкомасштабного сканирования генома (GWAS от англ. genome-wide association study) позволило выявить регионы, ассоциированные с шизофренией. Следующий этап исследований (пост-GWAS анализ), предполагает выявление в регионах GWAS полиморфизмов, которые связаны с заболеванием причинно-следственной связью (каузальные полиморфизмы). В работе рассматриваются такие стратегии поиска каузальных вариантов как изучение процессов регуляции транскрипции в нейрональных клетках человека и использование эпигеномных данных для поиска регуляторных участков генома, связанных с патогенезом шизофрении. В рамках первого подхода возможно обнаружение нейрональных энхансеров, картирование их потенциальных генов-мишеней и проверка функциональной значимости обнаруженных промотор-энхансерных пар. В рамках второго — интерес представляет изучение транскрипционных факторов, которые могут быть мастер-регуляторами экспрессии.

Ключевые слова: шизофрения, GWAS, каузальные варианты, энхансеры, экспрессия, мастер-регуляторы.

Post-GWAS era in genetics of schizophrenia

Golimbet V.E.¹, Golov A.K.¹, Kondratyev N.V.¹
 Mental Health Research Center, Moscow

Summary. Genome-wide association studies (GWASs) discovered multiple genetic variants associated with schizophrenia. The next step (post-GWAS analysis) is aimed at identifying the causal genetic variants and biological mechanisms underlying the associations with disease risk. The following strategies are considered: the study of transcriptional regulation in neuronal human cells and the use of epigenomic information for searching for regulatory elements involved in the pathogenesis of schizophrenia. The first strategy includes identification of neuronal enhancers, mapping of potential target genes and functional confirmation of enhancer-promoter interactions. The second approach is focused on the identification of transcriptional factors, which appear to be master regulators of expression.

Keywords: schizophrenia, GWAS, causal variants, enhancer, expression, master-regulator.

Шизофрения является заболеванием, в развитии которого генетическим факторам отводится ведущая роль. Поиск генов, связанных с шизофренией, ведется на протяжении многих лет, однако ощутимые успехи достигнуты лишь в последнее время во многом за счет использования методологии широкомасштабного сканирования генома (GWAS от англ. genome-wide association study). Этот анализ предполагает, что тотальное скринирование генома без заранее сформулированных гипотез позволяет найти ассоциированные с болезнью («индексные») полиморфизмы, или регионы GWAS. Результаты исследований показали, что регионы GWAS на шизофрению включают в себя не только гены, функции которых имеют прямое отношение к патогенезу этого заболевания, но и участки, в которых обнаружены кодирующие последовательности. Для таких регионов сложно предположить, какие конкретно гены или другие функциональные участки генома вовлечены в патологические процессы, поскольку сам регион может содержать несколько генов с разной функцией или гены с неизвестными функциями, а может находиться внутри большой «геной пустыни», т.е. не содержать генов вообще. Поэтому следующий этап исследований, т.н. пост-GWAS анализ, направлен на прицельное из-

учение генетической изменчивости внутри регионов GWAS, что поможет приблизиться к пониманию биологических механизмов патогенеза шизофрении. Он предполагает выявление в регионах GWAS полиморфизмов, которые связаны с заболеванием причинно-следственной связью (каузальные полиморфизмы). В настоящий момент существует несколько пост-GWAS стратегий для выявления каузальных вариантов в регионах сцепления, из числа которых можно отметить 1) изучение процессов регуляции транскрипции в нейрональных клетках человека и 2) использование эпигеномных данных для поиска регуляторных участков генома, в том числе, связанных с патогенезом болезни. Перспективность первого подхода определяется результатами биоинформатического анализа регионов GWAS на шизофрению, которые указывают на то, что каузальные варианты преимущественно расположены не в кодирующей части генома, а в удаленных регуляторных элементах (энхансерах), активных в клетках головного мозга. Эти результаты привели к предположению о том, что шизофрения и другие многофакторные болезни с точки зрения молекулярной генетики являются по преимуществу «энхансеропатиями». В рамках данной модели считается, что каузальные варианты, расположенные в регу-

ляторных последовательностях, оказывают влияние на связывание транскрипционных факторов с этими участками генома, что приводит к изменениям в уровне экспрессии генов. Поскольку каузальная изменчивость шизофрении расположена преимущественно в удаленных от сайтов инициации транскрипции регуляторных элементах генома, считается, что для ее обнаружения можно ограничиться проверкой функциональной активности тех ассоциированных с болезнью полиморфизмов, которые расположены в нейрональных энхансерах. Суммарно активные энхансеры покрывают не более нескольких процентов последовательности генома, поэтому изучение влияния распространенной изменчивости, расположенной внутри них, позволяет радикально уменьшить круг потенциальных каузальных вариантов. Методы функциональной генетики позволяют осуществлять поиск как нейрональных энхансеров, содержащих потенциальные каузальные варианты, так и генов, которые этими энхансерами регулируются. В качестве одного из возможных путей поиска каузальной изменчивости и генов шизофрении можно предложить стратегию, включающую в себя: 1) обнаружение нейрональных энхансеров в регионах GWAS на основании данных о распределении по геному в релевантных клеточных линиях активных хроматиновых меток; 2) исследование промоторного интерактома изучаемых нейронов для картирования всех потенциальных генов мишеней обнаруженных энхансеров; 3) проверку функциональной значимости обнаруженных промотор-энхансерных пар с применением эпигеномного редактирования энхансеров. Полученные данные могут быть использованы для изучения энхансеров из регионов GWAS шизофрении в культивируемых клетках нейробластомы человека и нейрональных моделях, перспективных для исследования патогенеза шизофрении — пирамидальных нейронах коры и шипиковых нейронах стриатума, дифференцированных из индуцированных плюрипотентных стволовых клеток человека. В рамках второй стратегии интерес представляет изучение транскрипционных регуляторов, гены которых попадают в регионы GWAS. Данные системного анализа транскриптомных данных указывают на то, что гены, с сопряженными уровнями экспрессии образуют функциональные группы (модули), соответствующие сигнальным путям или молекулярным ка-

скадам. В пределах модулей могут присутствовать гены, чья экспрессия лучше остальных предсказывает уровень экспрессии других генов данного модуля, т.н. узловые гены. Такие гены часто являются мастер-регуляторами экспрессии остальных генов модуля. В организме они регулируют важные процессы, связанные с его развитием, однако можно предположить наличие «мастер-регуляторных» факторов патологических процессов, в том числе имеющих место при шизофрении. Таким образом, возможен подбор кандидатов на роль транскрипционных мастер-регуляторов с последующей экспериментальной проверкой, обладают ли они ожидаемым набором характеристик, что позволит получить данные о каузальных вариантах и о генах, контролируемых этими вариантами и мастер-регуляторными факторами. Анализ литературных источников и доступных биоинформатических данных показывает, что применительно к шизофрении в качестве кандидатов могут быть выбраны следующие транскрипционные факторы: *ASCL1* (Achaete-Scute Complex-Like homolog 1), являющийся членом содержащих домен bHLH (basic helixloop-helix) семейства транскрипционных факторов, гомологичным Achaete-Scute комплексу дрозофилы; *EGR1*, относящийся к семейству цинк-пальцевых транскрипционных факторов и являющийся пионерным транскрипционным фактором и геном раннего ответа, в частности, на стимуляцию нейронов; *FOXP1*, который является репрессором транскрипции и играет важную роль в дифференциации моноцитов и функции макрофагов; *SATB2*, или «второй специальный белок, связывающий AT-богатую ДНК», являющийся важным транскрипционным фактором, принимающим участие в организации и функционировании неокортекса; *ZNF281*, один из генов, который отвечает за баланс между стволовыми и дифференцированными клетками в головном мозге, контролируя недифференцированное состояние клеток с помощью деметилазы TET1; *RFX1*, кодирующий нейрональный регулятор сплайсинга; транскрипционный фактор *TCF4*; *FMRP* — РНК-связывающий белок, негативный регулятор трансляции, ингибирующий ее инициацию.

Исследование выполнено при финансовой поддержке РФФИ в рамках научных проектов №17-29-02164 и №19-015-00501.

Сведения об авторах

Голимбет Вера Евгеньевна — д.б.н., профессор, зав. лаб. клинической генетики, Федеральное государственное бюджетное учреждение «Научный центр психического здоровья». E-mail: golimbet@mail.ru

Голов Аркадий Константинович — младший научный сотрудник, лаб. клинической генетики, Федеральное государственное бюджетное учреждение «Научный центр психического здоровья». E-mail: golova-n@yandex.ru

Кондратьев Николай Витальевич — научный сотрудник, лаб. клинической генетики, Федеральное государственное бюджетное учреждение «Научный центр психического здоровья». E-mail: nikolay.quadrat@gmail.com

DOI : 10.31363/2313-7053-2019-4-1-8-11

Using polygenic risk score approaches to investigate the common-variant genetic architecture of schizophrenia

Escott-Price V., Professor in Biostatistics and Bioinformatics
Neuroscience and Mental health research institute, Dementia Research institute, Cardiff University, UK

Summary. In this paper we present a summary of our association analyses of schizophrenia polygenic risk score with a number of phenotypes in a large cohort of people from the UK population (N=442,192). We show that individuals with higher genetic loading to schizophrenia who have not been diagnosed with neurodevelopmental disorders are likely to have some cognitive deficits. Although these deficits may be subtle, they can result in significant effects on educational attainment and professional occupation. We also show that the relationship between schizophrenia liability and fecundity is consistent with sexual selection, with liability in unaffected people being associated with a net increase in fecundity, thereby supporting the persistence of schizophrenia risk alleles.

Keywords: polygenic risk score, schizophrenia, genome-wide association study.

Применение подходов с использованием полигенных шкал риска для изучения генетической архитектуры шизофрении

Эскотт-Прайс В., профессор биostatистики и биоинформатики
Исследовательский институт нейронаук и психического здоровья, Институт исследования деменции, Кардиффский университет, Великобритания

Резюме. В данной статье представлено резюме нашего ассоциативного исследования шкал полигенного риска шизофрении с различными фенотипами в крупной когорте населения Великобритании (N=442,192). Мы показали, что у людей с более высоким генетическим грузом по шизофрении без диагностированных нарушений развития нервной системы с большей вероятностью отмечались некоторые когнитивные нарушения. Хотя данные нарушения могли быть выражены в мягкой степени, они значительно влияли на уровень образования и профессиональные достижения. Мы также отметили, что взаимосвязь между подверженностью шизофрении и плодовитостью согласуется с половым отбором, при этом подверженность у не затронутых шизофренией индивидумов связана с чистым повышением плодовитости. Это в свою очередь ведет к сохранению аллелей риска шизофрении в популяции.

Ключевые слова: полигенные показатели риска, шизофрения, полногеномный поиск ассоциаций.

Introduction

Schizophrenia has a substantial heritability [2, 14] to which alleles across the frequency spectrum contribute [11, 17]. A substantial component of liability to schizophrenia is conferred by risk alleles that are common and which individually confer small effects on risk [8, 9]. Genome-wide association (GWA) studies have proved a powerful method to identify susceptibility alleles for complex diseases. GWA study datasets can be used to determine a polygenic contribution of common SNPs that show disease association but fail to meet the accepted P-value threshold for genome-wide significance ($p < 5 \times 10^{-8}$). The Polygenic risk score (PRS) approach encompasses more of the causal variance, as a genetic risk score is calculated based not solely on genome-wide significant polymorphisms, but on all nominally associated variants at a defined significance threshold (typically thousands of variants). This type of analysis has recently shown significant polygenic contribution in complex genetic diseases. The method can also be used to identify overlap in genetic determinants between related disorders, e.g. schizophrenia and bipolar disorder; depression and anxiety [6]. While the polygenic method undoubtedly introduces noise by including some variants that are not involved in

disease susceptibility (i.e. false positives), this is more than offset by the increased power to identify those at highest/lowest risk of disease. Trait differences between those with highest/lowest polygenic risk scores have also been identified. For example, in a study of the Lothian Birth Cohort, increased polygenic risk of schizophrenia was associated with lower cognitive ability at age 70 and greater relative decline in general cognitive ability between the ages of 11 and 70 [1].

Polygenic risk scores

Originally PRSs were designed to summarise genome-wide genotype data into a single variable that measures genetic liability to a disorder or a trait and have originally been described by the International Schizophrenia Consortium [8]. The PRS analysis requires two independent datasets. For the first, result data is sufficient as this dataset is used to select the SNPs, the risk score alleles and their genetic effects. The second dataset is used to test whether the polygenic risk scores differ in cases and controls and requires the genotypes for each individual. The PRS is then calculated from genome-wide association study summary statistics, summing the number of risk alleles carried by an individual, weighted by the effect size from the discovery GWAS.

PGC and CLOZUK

To define risk alleles, we used the largest available schizophrenia GWAS comprising a meta-analysis of two large studies which included 40,675 schizophrenia cases and 64,643 controls [7]. The first study by the Schizophrenia Working Group of the Psychiatric Genomics Consortium (PGC2) [17] reported the results of a multi-stage schizophrenia genome-wide association study where the authors identified 128 independent associations spanning 108 conservatively defined loci that meet genome-wide significance. The second study (CLOZUK), the largest single cohort genome-wide association study of schizophrenia (11,260 cases and 24,542 controls), where schizophrenia cases blood samples were collected from those with treatment-resistant schizophrenia (TRS) in the UK through the mandatory clozapine. The meta-analysis of these two studies provided 50 novel genetic loci for schizophrenia [7].

UKBB

The UK Biobank [13] is a large prospective cohort of more than half a million residents of the UK for which genetic data and seasonality of birth data are available. We restricted the sample to those who self-reported as being of white UK or Irish ancestry as the schizophrenia GWAS which we used to define risk alleles was of primarily European Ancestry (N=442,192 individuals).

We implemented PRS analysis of the UK Biobank (UKBB) participants to investigate the polygenic architecture of schizophrenia using the powerful PGC+CLOZUK dataset to define risk alleles. For the analyses described here we selected markers, based upon the schizophrenia association significance threshold $p < 0.05$ in the PGC2+CLOZUK GWAS [7], to construct a polygenic score in the UK Biobank data. $P < 0.05$ is the threshold that maximally captures polygenic risk in current studies of schizophrenia [17]. Using the UK Biobank genotypes, we performed clumped pruning using parameters $r^2 = 0.2$, a physical distance threshold for clumping SNPs of 1Mb. The clumped pruning process retains SNPs that are the most significantly associated with schizophrenia while excluding SNPs at which the genotypes are correlated with the selected SNPs. The PRS was calculated from the effect size-weighted sum of associated alleles within each subject and were adjusted for the array batch effect and the population based principal components and then standardised by subtracting the population mean for PRS and dividing by the standard deviation.

Association of PRS to SZ

First, we assessed how well the SZ PRS predicted those people with SZ (N cases=660) and psychosis (N cases=276) in the UK Biobank sample. To minimise a potential overlap between CLOZUK and UK Biobank participants, we excluded 13 individuals who declared that they take clozapine. As expected the SZ PRS significantly predicted the people with schizophrenia ($B = 0.64$, $95\%CI = [0.56-0.71]$, $p = 7.2 \times 10^{-60}$,

$R^2 = 0.028$) and psychosis ($B = 0.49$, $95\%CI = [0.38-0.61]$, $p = 2.1 \times 10^{-16}$, $R^2 = 0.015$). Both effect sizes were positive, indicating that people with SZ and psychosis have higher genetic loading for SZ, although the effect size when predicting psychosis was slightly lower than for SZ. The prediction accuracy for SZ cases, as measured using the Area Under the receiver operating characteristic Curve (AUC), was $AUC = 67\%$.

Further analyses aim to determine how the increased genetic risk conferred by common genetic variation affects individuals in the general population, who do not have the disorder. Therefore, for further analyses we excluded additionally people with self-reported schizophrenia (N=660), depression (N=27,761), bipolar disorder (N=1,489) and people who have not developed the full diagnoses but had significant psychopathology (N=276).

Association of PRS to reproductive fitness

We compared the burden of schizophrenia risk alleles, as indexed by a polygenic risk score (PRS), carried by UK Biobank participants who did not have schizophrenia, with the number of offspring of those individuals. We found that higher schizophrenia liability was weakly but significantly associated with having more children ($B = 0.004$, $95\%CI = [0.0015, 0.0059]$, $p = 0.001$). The relationship was dependent on gender, with a positive correlation between number of children and liability in females ($B = 0.007$, $95\%CI = (0.004, 0.010)$, $p = 3.5 \times 10^{-6}$) whereas in males, higher liability was associated with being childless ($OR = 0.968$, $95\%CI = (0.957, 0.978)$, $p = 2.7 \times 10^{-9}$) [18,19].

Association of SZ PRS to educational attainment

Educational achievement in UK Biobank was coded by integer values 1 to 5, indicating the highest achieved level of education in descending academic order (1- College/University degree, 2- A/AS levels or equivalent (advanced academic qualifications taken post-compulsory education age), 3- O levels/GCSE levels or equivalent (largely academic qualifications taken at the end of compulsory education, 4- CSEs or equivalent (certification of at the end of compulsory education, less stringent than O levels), 5- NVQ/HND/HNC (vocational qualifications) 6- none of the above. We excluded individuals with "other professional qualifications" and those who did not answer.

Higher genetic loading to schizophrenia was weakly associated with lower attainment when analysed using ordinal regression model ($B = 0.010$, $SE = 0.003$, $p\text{-value} = 1.95 \times 10^{-4}$; given the numbering system, the positive B-coefficient indicates higher SZ PRS is correlated lower educational attainment). To compare our findings with previously published work, we compared those with a college or university level degree versus the rest (but found no significant evidence for association ($B = 0.0058$; $SE = 0.0033$; $p\text{-value} = 0.082$; here 1, is a college or university level degree, 0- others). In contrast, dichotomizing at the largely academic

qualifications (university though to GCSEs) versus the rest resulted in a highly significant association; higher schizophrenia polygenic risk score being associated with an absence of academic qualification ($B=-0.026$; $SE=0.0034$; $p=1.4 \times 10^{-14}$) [20].

Association of SZ PRS to cognitive measures

UK Biobank participants completed a range of cognitive tests. Different numbers of participants were asked by the Biobank to complete the various tests [3]. To enable direct comparison between association of cognitive scores with common genetic variation, we analysed Z-scored data as reported in [3]. Association analyses of SZ PRS with cognitive performance show that pairs matching, reaction time, fluid intelligence and symbol digit substitution tests were highly significantly associated with SZ PRS (p-values ranging from 6.3×10^{-7} to 1.4×10^{-46}), indicating that higher genetic liability to SZ is associated with poorer performance in some cognitive tests. The strongest association effect size was for fluid intelligence test ($B=-0.067$, $95\%CI=(-0.077, -0.058)$). Pairs matching, reaction time, fluid intelligence and symbol digit substitution tests remained significant after Bonferroni correction for the numbers of statistical tests. Poorer performance in digit span and trail making tests were also significantly associated with higher SZ PRS.

Summary

Patients with SZ have reduced cognitive performance, occupational and educational achievements [10] and tend to have on average over 10 years shorter lives [4, 5]. Previous reports by us and others have shown that even in unaffected individuals, (higher) trait liability as defined by SZ PRS [15,16] or CNV carrier status [3,12] is associated with reduced performance for several measures of cognitive function. We have shown that in the UK Biobank sample, adults with higher genetic liability to schizophrenia had reduced cognitive performance and educational and occupational attainment, with all comparisons being highly significant [3, 20]. Our findings also suggest that at a population level, higher common variant genetic loading to schizophrenia is associated with a small reproductive advantage in female. The effect is not seen in males and there is evidence that those with the highest risk scores have fewer offspring. When males and females are considered together there is a net reproductive advantage associated with high PRS [19]. However, the effects of PRS are not sufficient to explain the persistence and allele frequencies of schizophrenia risk alleles in contemporary populations as they are small relative to the effects of schizophrenia itself on fecundity, which at a population level make a stronger impact.

References

- Demirkan A, Penninx BW, Hek K, Wray NR, Amin N, Aulchenko YS, et al. Genetic risk profiles for depression and anxiety in adult and elderly cohorts. *Molecular psychiatry*. 2011;16(7):773-83.
- Cardno AG, Gottesman, II. Twin studies of schizophrenia: from bow-and-arrow concordances to star wars Mx and functional genomics. *Am J Med Genet*. 2000;97(1):12-17.
- Kendall KM, Rees E, Escott-Price V, Eion M, Thomas R, Hewitt J, O'Donovan MC, Owen MJ, Walters JTR, Kirov G. Cognitive performance among carriers of pathogenic copy number variants: analysis of 152,000 UK Biobank subjects. *Biological Psychiatry*. 2017;82(2):103-110.
- Lawrence D, Hancock KJ, Kisely S. The gap in life expectancy from preventable physical illness in psychiatric patients in Western Australia: retrospective analysis of population based registers. *BMJ*. 2013;346:f2539.
- McGrath J, Saha S, Chant D, Welham J. Schizophrenia: a concise overview of incidence, prevalence, and mortality. *Epidemiol Rev*. 2008;30:67-76.
- McIntosh AM, Gow A, Luciano M, Davies G, Liewald DC, Harris SE, et al. Polygenic risk for schizophrenia is associated with cognitive change between childhood and old age. *Biological psychiatry*. 2013;73(10):938-43.
- Pardinas AF, Holmans, P, Pocklington, A.J., Escott-Price, V., et al Common schizophrenia alleles are enriched in mutation-intolerant genes and maintained by background selection. *Nature Genetics*. 2018;50(3):381-389.
- Purcell SM, Wray NR, et al. Common polygenic variation contributes to risk of schizophrenia and bipolar disorder. *Nature*. 2009;460(7256):748-752.
- Purcell SM, Moran JL, Fromer M, et al. A polygenic burden of rare disruptive mutations in schizophrenia. *Nature*. 2014;506(7487):185-190.
- Rajji TK, Voineskos AN, Butters MA, Miranda D, Arenovich T, Menon M, et al. Cognitive performance of individuals with schizophrenia across seven decades: a study using the MATRICS consensus cognitive battery. *Am J Geriatr Psychiatry*. 2013;21:108-118.
- Rees E, Walters JT, Georgieva L, et al. Analysis of copy number variations at 15 schizophrenia-associated loci. *Br J Psychiatry*. 2014;204(2):108-114.
- Stefansson H, Meyer-Lindenberg A, Steinberg S, Magnúsdóttir B, Morgen K, Arnarsdóttir S, et al. CNVs conferring risk of autism or schizophrenia affect cognition in controls. *Nature*. 2014;505:361-366.
- Sudlow C, Gallacher J, Allen N, Beral V, Burton P, Danesh J, Downey P, Elliott P, Green J, Landray M4, Liu B, Matthews P, Ong G, Pell J, Silman A, Young A, Sprosen T, Peakman T, Collins R. UK biobank: an open access resource for identifying the causes of a wide range of complex diseases of middle and old age. *PLoS Med*. 2015;2(3):e1001779.
- Sullivan PF, Kendler KS, Neale MC. Schizophrenia as a complex trait: evidence from a meta-

- analysis of twin studies. *Arch Gen Psychiatry*. 2003;60(12):1187-1192.
15. Whalley HC, Adams MJ, Hall LS, Clarke TK, Fernandez-Pujals AM, Gibson J, et al. Dissection of major depressive disorder using polygenic risk scores for schizophrenia in two independent cohorts. *Transl Psychiatry*. 2016;6:e938.
 16. Hagenaars SP, Harris SE, Davies G, Hill WD, Liewald DC, Ritchie SJ, et al. Shared genetic aetiology between cognitive functions and physical and mental health in UK Biobank (N=112 151) and 24 GWAS consortia. *Molecular psychiatry*. 2016;21:1624-1632.
 17. Schizophrenia Working Group of the Psychiatric Genomics C. Biological insights from 108 schizophrenia-associated genetic loci. *Nature*. 2014;511(7510):421-427.
 18. Escott-Price V, Pardiñas AF, Santiago E, Walters J, Kirov G, Owen MJ, O'Donovan MC. The Relationship Between Common Variant Schizophrenia Liability and Number of Offspring in the UK Biobank. *Am J Psychiatry*. 2019;176(8):661-666.
 19. Escott-Price V, Pardiñas AF, Santiago E, Walters G, Kirov G, Owen MJ, O'Donovan MC. The Relationship Between Common Variant Schizophrenia Liability and Number of Offspring in the UK Biobank: Response to Lawn et al. *Am J Psychiatry*. 2019;176(7):574-575.
 20. Escott-Price V, Bracher-Smith M, Menzies G, Walters J, Kirov G, Owen M, O'Donovan M. Genetic liability to schizophrenia is negatively associated with educational attainment in UK Biobank. *Molecular Psychiatry*. 2018; doi: 10.1038/s41380-018-0328-6.

Сведения об авторах

Valentina Escott-Price—Professor in Biostatistics and Bioinformatics, Neuroscience and Mental health research institute, Dementia Research institute, Cardiff University, UK.

Фармакогенетика химических зависимостей

Крупницкий Е.М.^{1,3}, Ахметова Э.А.^{1,2}, Асадуллин А.Р.^{1,2}

¹ФГБУ «Национальный медицинский исследовательский центр психиатрии и неврологии имени В.М. Бехтерева» МЗ РФ, Санкт-Петербург

²ФГБУ ВО «Башкирский государственный медицинский университет», МЗ РФ, Уфа

³Российский национальный консорциум по психиатрической генетике

Резюме. В обзоре рассматриваются результаты фармакогенетических исследований в наркологии. Показано, что система фармакогенетических маркеров может быть использована для построения полигенных предиктивных систем предварительного прогноза эффективности и переносимости в рамках персонализации фармакотерапии аддиктивной патологии. Кроме того, указывается, что методы генной инженерии могут являться новым перспективным подходом к патогенетической терапии болезней зависимости.

Ключевые слова: фармакогенетика, фармакотерапия, болезни зависимости, персонализированная наркология.

Pharmacogenetics of chemical addictions

Krupitsky E.M.¹, Akhmetova E.A.^{1,2}, Asadullin A.R.^{1,2}

¹V.M. Bekhterev national research medical center for psychiatry and neurology

²Bashkir State Medical University

Summary. An overview of a number of research papers examines application of pharmacogenetic tests in narcology. It has been proven that a system of pharmacogenetic tests can be used for the development of a polygenic predictive system which can provide a preliminary forecast of effectiveness and tolerability of a treatment as part of the individualization of addiction pharmacotherapy. Moreover, methods of genetic engineering can be a new emerging approach in the treatment of addiction.

Keywords: pharmacogenetics, pharmacotherapy, addiction diseases, personalized addiction psychiatry.

Количество препаратов с доказанной эффективностью, официально зарегистрированных в мире в качестве средств терапии зависимости от психоактивных веществ (ПАВ), сравнительно невелико [2, 34]. Для лечения синдрома зависимости от опиатов в большинстве стран мира официально зарегистрированы антагонист опиатных рецепторов налтрексон (пероральная лекарственная форма, инъекционная и имплантируемая лекарственные формы пролонгированного действия), парциальный агонист-антагонист бупренорфин, а также полный агонист рецепторов опиатов метадон (последние два в Российской Федерации в наркологии к применению запрещены). Препараты, одобренные для лечения синдрома зависимости от алкоголя, включают дисульфирам, налтрексон, акампрокат, и налмефен. Кроме того, несколько препаратов для лечения зависимости от алкоголя продемонстрировали эффективность в строгих научных (доказательных) клинических исследованиях, однако имеющаяся на данный момент доказательная база недостаточна для их регистрации по данным показаниям. К таким препаратам относятся некоторые антиконвульсанты (топирамат, прегабалин, габапентин), антидепрессанты из группы ингибиторов обратного захвата серотонина (в частности, сертралин), баклофен, и ондансетрон. Для лечения зависимости от никотина зарегистрированы различные лекарственные формы никотинзаместительной терапии (пластырь, жевательная резинка, назальный спрей и др.), антидепрессант бупропи-

он, а также парциальные агонисты-антагонисты никотиновых холинорецепторов (варениклин и цитизин). В данном обзоре мы рассмотрим фармакогенетику применения в наркологии всех вышеперечисленных препаратов. Фармакотерапии с доказанной эффективностью в отношении других видов химических зависимостей (от всех других ПАВ) на данный момент не существует, однако мы коротко рассмотрим фармакогенетику применения дисульфирама для лечения синдрома зависимости от кокаина, поскольку имеется несколько корректных научных исследований эффективности дисульфирама в терапии кокаиновой наркомании.

Фармакогенетика как самостоятельное направление исследований в наркологии включает в себя две основных области: использование методов генетики для индивидуализации фармакотерапии (увеличения её эффективности и минимизации побочных эффектов) и использование методов генной инженерии для лечения болезней зависимости (пока — только в эксперименте). В данном обзоре мы рассмотрим вкратце обе этих сферы применения генетики в наркологии.

1. Использование методов генетики для индивидуализации фармакотерапии (увеличения её эффективности и минимизации побочных эффектов).

1.1. Фармакогенетика препаратов для лечения синдрома зависимости от опиатов.

1.1.1. Антагонисты опиатных рецепторов: налтрексон. Количество работ в данной области

весьма ограничено. В работе Крупицкого и соавт. (2015) была продемонстрирована определенная роль полиморфизмов, связанных с генами мю-опиатных рецепторов (OPRK1), рецепторов дофамина (2-го (D2) и 4-го (D4) подтипов), обратного транспортера дофамина (DAT), а также фермента метаболизма катехоламинов катехол-орто-метилтрансферазы в модуляции эффективности стабилизации ремиссии синдрома зависимости от опиатов подкожным имплантатом налтрексона [4]. Было установлено, в частности, что вне зависимости от вида противорецидивной терапии ряд полиморфных вариантов повышает риск рецидива зависимости: аллель L (2 повтора по 120 н.п.) D4 рецептора дофамина DRD4120bp, аллель C DRD2NcoI D2 дофаминового рецептора, и генотип 9,9 белка обратного захвата дофамина (дофаминового транспортера) DATVNTR40bp. Напротив, варианты полиморфизма (CC+CT)-(TT) по сочетанию генов (OPRK1-DRD2NcoI) повышают вероятность завершения программы лечения. В группе перорального налтрексона носители этих же вариантов (OPRK1-DRD2NcoI) имели более высокую вероятность завершения программы лечения, однако эффект был обратным в группе двойного плацебо и не проявлялся вообще в группе терапии имплантатом налтрексона [4].

1.1.2. Агонисты опиатных рецепторов: метадон. Имеются данные о том, что определённые полиморфизмы генов, кодирующих некоторые цитохромы (CYP2B6, CYP2D6, CYP3A4), а также полиморфизм Taq1 A1/A2 (rs1800497), ассоциированный с протеинкиназами и вторичной внутринейрональной передачей сигналов, в частности, с D2-рецептора, влияют на переносимость и удержание больных в метадоновых программах [43].

1.1.3. Парциальные агонисты-антагонисты опиатных рецепторов: бупренорфин. Бупренорфин имеет высокую афинность к мю- и каппа-опиоидным рецепторам. Группа START (Starting Treatment with Agonist Replacement Therapy) сосредоточилась на изучении гендерных различий в эффектах бупренорфина при зависимости от опиоидов. В частности, было показано, что полиморфные варианты гена дельта-опиоидного рецептора OPRD1 (rs581111 и rs529520) связаны с продолжением употребления опиоидов во время лечения бупренорфина у женщин, но не у мужчин [11]. В тоже время, пациенты афро-американского происхождения с генотипом CC полиморфизма rs678849 гена продемонстрировали худшие результаты терапии бупренорфином зависимости от опиоидов по сравнению с пациентами, имеющими CT или TT аллели данного гена [13].

1.2. Фармакогенетика препаратов для лечения синдрома зависимости от алкоголя.

1.2.1. Дисульфирам. Данный препарат является неконкурентным ингибитором фермента катаболизма этанола — альдегиддегидрогеназы, что вызывает ацетальдегидную интоксикацию при приеме экзогенного этанола и обуславливает сенсibiliзирующее действие в отношении алкогольных

напитков. Показано, что функциональный полиморфизм гена дофамин-бета-гидроксилазы связан с повышенным риском развития побочных эффектов терапии дисульфирамом [37]. Это может быть обусловлено ингибирующим действием дисульфирама на дофамин-бета-гидроксилазу нейронов мозга.

1.2.2. Акампросат (гомотауринат кальция). Считается, что механизм действия акампросата связан с модуляцией глутаматергической нейротрансмиссии. Были найдены генетические маркеры, связанные с NMDA-рецептором, ассоциированные с длительностью поддержания трезвости [27], а также связанные с фактором транскрипции натрийуретического пептида GATA4, ассоциированные с вероятностью рецидива [28] при лечении синдрома зависимости от алкоголя акампросатом. В частности, продолжительность трезвости была ассоциирована с двумя полиморфизмами (rs2058878 и rs2300272) гена GRIN2B, кодирующего NR2B-субъединицу NMDA-рецептора. Среди больных алкоголизмом, получавших акампросат, минорный аллель A полиморфизма rs2058878 был связан с продолжительным периодом трезвости, тогда как минорный аллель G полиморфизма rs2300272 был ассоциирован с меньшим по длительности периодом трезвости [25]. Attilia и соавт. (2018) идентифицировали полиморфизмы, являющиеся маркерами ответа на лечение акампросатом: полиморфизм C1412T гена ГАМК-В рецептора GABRB2, полиморфизм rs13273672 гена GATA4 и мутацию PER2Brdm1 гена PER2. Первые два связаны с физиологическим ответом на алкоголь, а последний — с ответом на акампросат [9].

1.2.3. Налтрексон. Как уже упоминалось выше, налтрексон является антагонистом опиатных рецепторов. Считается, что налтрексон уменьшает эйфорию, вызванную приемом этанола, препятствуя действию эндогенных опиоидных нейропептидов (в первую очередь — эндорфинов), высвобождающихся под действием алкоголя, что, в свою очередь, уменьшает релиз дофамина в системе награды мозга и обусловленную этим эйфорию. Фармакогенетика налтрексона при алкоголизме является одной из наиболее хорошо исследованных областей фармакогенетики в наркологии. Первым выраженное влияние полиморфизма A118G, связанного с мю-опиатным рецептором первого типа (OPRM1, аллель Asp40), на результаты лечения алкоголизма пероральным налтрексоном, продемонстрировал Дэвид Ослин из Пенсильванского университета [39]. Позднее его результаты подтвердили сразу несколько исследователей [7,38]. Хотя результаты ретроспективного анализа полиморфизмов гена мю-опиоидного рецептора были весьма убедительны, в единственном на данный момент перспективном исследовании Д. Ослина не удалось продемонстрировать ассоциации полиморфизма A118G гена OPRM1 с удержанием больных алкоголизмом в ремиссии [40], что вызвало глубокое разочарование у многих исследователей фармакогенетики алкоголизма. Следует отметить, что в исследовании Оотер-

мана и соавт. (2009) была выявлена также ассоциация полиморфизмов генов рецепторов дофамина и ГАМК (DRD2, GABRA6 и GABRB2) с эффективностью налтрексона и акампросата в терапии синдрома зависимости от алкоголя [36].

1.2.4 Налмефен. Налмефен является антагонистом мю- и дельта-опиоидных рецепторов и парциальным агонистом-антагонистом каппа-рецепторов. С этим препаратом связана новая парадигма лечения зависимости от этанола, в рамках которой налмефен принимается только при необходимости за несколько часов перед употреблением алкоголя, причём в целях снижения его потребления, а не поддержания трезвости. Влияние полиморфизмов нескольких подтипов опиоидных рецепторов на результаты лечения алкоголизма налмефеном исследовал Ариас и соавт. (2008) [8]. В этом мультицентровом рандомизированном плацебо-контролируемом исследовании не было обнаружено взаимосвязи между полиморфизмом A118G (rs561720) гена мю-опиатного рецептора OPRM1, а также полиморфизмами rs2234918 (T921C) и rs678849 гена дельта-опиатного рецептора (OPRD1) и полиморфизмом rs963549 гена каппа-опиатного рецептора (OPRK1) с одной стороны, и эффектом налмефена на снижение потребления алкоголя — с другой. Дальнейшее изучение фармакогенетики налмефена является, на наш взгляд, важным и перспективным направлением исследований [8].

1.2.5. Топирамат. Топирамат является антиконвульснтотом, редуцирующим глутаматергическую нейротрансмиссию за счет взаимодействия с GluK1 и GluK2 субъединицами генов каинатных рецепторов (GRIK1 и GRIK2), блокирующим кальциевые каналы L-типа нейрональной мембраны (что тоже уменьшает релиз глутамата из нейронов), а также увеличивающим ГАМК-эргическую нейротрансмиссию. В работе Кранцлера и соавт. (2014) приводятся убедительные данные о влиянии полиморфизма rs2832407 гена каинатного рецептора (GRIK1) на эффективность терапии зависимости от алкоголя топираматом: гомозиготы CC продемонстрировали лучшие результаты по сравнению с гетерозиготами AC и гомозиготами AA по обоим основным показателям эффективности терапии, использованным в данной работе — среднему количеству дней тяжелого пьянства (по критериям ВОЗ) и среднему количеству трезвых дней за неделю [32]. Объяснением обнаруженных Кранцлером и соавт. закономерностей, в определенной мере, могут являться результаты, полученные Рей и соавт. (2009), которые обнаружили, что полиморфизм в интроне 9 гена каинатного рецептора GRIK1 (rs2832407) ассоциирован с выраженностью побочных эффектов при лечении алкоголизма топираматом [41]. Поскольку побочные эффекты топирамата нередко являются лимитирующим фактором, определяющим приём данного препарата больными с зависимостью от алкоголя, меньшая выраженность побочных эффектов у CC-гомозигот полиморфизма rs2832407 гена каинатного рецептора GRIK1 могла обусловить луч-

шую приверженность больных терапии, и, как следствие, более высокую эффективность топирамата у данной подгруппы больных алкоголизмом.

1.2.6. Прегабалин. Прегабалин так же, как и топирамат, относится к антиконвульснтотам. В основе механизма действия прегабалина лежит блокада кальциевых каналов L-типа нейрональной мембраны, что значительно уменьшает высвобождение глутамата из гиперактивных глутаматергических нейронов. Эффективность прегабалина в отношении синдрома зависимости от алкоголя была впервые продемонстрирована в двойном слепом рандомизированном плацебо-контролируемом исследовании Крупицким и соавт. (2017, 2019) [5,33]. Результаты фармакогенетических исследований выявили значительное количество ассоциаций полиморфизмов различных генов с результатами терапии зависимости от алкоголя прегабалином [1]. Было исследовано 30 полиморфных локусов 19 генов нескольких систем: дофамина, норадреналина, опиоидной системы, системы ГАМК, глутамата, потенциал-зависимых кальциевых каналов и нейротрофинов. Фармакогенетические маркеры удержания в ремиссии включали: GG BDNF V66M rs6265 (система нейротрофинов), CC DRD2 -141C rs1799732 (система дофамина), CC GRIK-GluR5 rs2832407 (система ГАМК-глутамата). Причем вариант CC DRD2 -141C rs1799732 являлся специфичным предиктором длительного удержания в программе, а CC GRIK-GluR5 rs2832407 оказался специфичным предиктором успешности завершения программы терапии. Продолжительность ремиссии (время до рецидива) было ассоциировано с GG DRD2 Nco I rs6275 — маркером высокого риска быстрого рецидива (система дофамина), а LL DRD4 48 bp, напротив, выступал в качестве маркера низкого риска быстрого рецидива (также система дофамина). Фармакогенетические маркеры, ассоциированные с количеством дней тяжелого пьянства, включали: GG DRD2 Nco I rs6275, CC DRD2 -141C rs1799732, GG DBH Bst rs1108580, TT CACNA2D1 rs17155798 (система дофамина). Полиморфизмы, связанные с количеством дней трезвости, включали GG DRD2 Nco I rs6275, TT CACNA2D1 rs17155798, CC DBH Fau -1021 C->T rs1611115 (также — система дофамина). Количество граммов чистого этанола в день было связано со следующими генетическими маркерами: TT CACNA2D1 rs17155798, CC DBH Fau -1021 C->T rs1611115 (система дофамина) и CC GRIN2A rs2072450 (система глутамата). Генотип TT CACNA2D1 rs17155798 (ген $\alpha 2\delta 2$ субъединицы кальциевого канала) оказался фармакогенетическим маркером с уникальными свойствами — в группе плацебо были выявлены обратные эффекты генотипа по отношению к группе прегабалина [1].

1.2.7. Антидепрессанты — ингибиторы обратного захвата серотонина. Наиболее хорошо на данный момент изучена фармакогенетика сертралина в терапии алкоголизма. В частности, было установлено, что полиморфизмы, обусловленные повторяющейся вставкой в промоторной об-

ласта гена белка обратного захвата серотонина (5-HTTLPR), ассоциированы с результатами лечения синдрома зависимости от алкоголя сертралином: гомозиготы по L (long) аллелю данного гена имели значимо лучшие средние показатели количества дней тяжёлого пьянства и количества дней трезвости за неделю, чем носители S (short) аллеля (гетерозиготы LS и гомозиготы SS) [31].

1.2.8. Ондансетрон. Ондансетрон — противорвотное средство центрального действия, механизм действия которого связывают с блокадой 5-HT₃ подтипа рецепторов серотонина, которые участвуют в регуляции высвобождения дофамина. В то время как алкоголь вызывает увеличение релиза дофамина, ондансетрон оказывает обратное действие — уменьшает высвобождение нейротрансмиттера, блокируя 5-HT₃ рецепторы. Банколе Джонсон и соавт. (2011) исследовали роль в терапии алкоголизма онданстроном того же самого полиморфизма (SLC6A4) промоторной области гена белка обратного захвата серотонина (5-HTTLPR), расположенного на хромосоме 17q11.1–q12 [22]. Как и в исследовании Кранцлера и соавт. (2011), гомозиготы по L аллелю гена 5-HTTLPR имели значимо лучшие средние показатели количества дней трезвости за неделю, чем носители S аллеля (гетерозиготы LS и гомозиготы SS), а также более низкие показатели количества выпитого алкоголя на день его употребления [31].

1.2.9. Баклофен. Баклофен является лигандом ГАМК-Б рецепторов тормозной ГАМК-эргической системы мозга и применяется, в основном, в неврологии как миорелаксант центрального действия. Данные об эффективности баклофена при алкоголизме противоречивы: в одних исследованиях была продемонстрирована его эффективность в отношении стабилизации ремиссии, в то время как в других были получены отрицательные результаты [6]. Вполне возможно, что противоречивые результаты применения баклофена у больных алкоголизмом обусловлены тем, что, как показали фармакогенетические исследования, полиморфизмы rs29220 ГАМК-Б рецептора (GABBR1) могут влиять на терапевтические и побочные эффекты баклофена при алкоголизме, и, соответственно, только часть популяции больных с синдромом зависимости от алкоголя положительно отвечает на терапию данным препаратом [35].

Заканчивая данный раздел обзора важно отметить, что фармакогенетика терапии синдрома зависимости от алкоголя достаточно хорошо разработана и позволяет существенно повысить эффективность лечения данного заболевания (Табл. 1) [44]:

1.3. Фармакогенетика препаратов для лечения синдрома зависимости от никотина.

Фармакогенетика препаратов, используемых для лечения зависимости от никотина, касается, в основном, генов, кодирующих белки, участвующие в катаболизме лекарственных средств, а также рецепторы никотина, на которые эти препараты действуют.

1.3.1. Никотиновая заместительная терапия — НЗТ (никотиновые пластыри, жевательные резинки, интраназальные спреи и проч.). Генетическими маркерами, ассоциированными с препаратами этой группы, являются определённые полиморфизмы генов цитохромов (CYP2B6, CYP2A6) и Н-холинорецепторов (CHRNA2 и CHRNA4), а также полиморфизмы генов, связанных с дофаминергической системой мозга: D-2 рецептора дофамина (DRD2-141C Ins/Del (rs1799732), катехол-орто-метилтрансферазы ((COMT) Val108/158Met) и ANKK1 Taq1A (полиморфизм, связанный со вторичными мессенджерами сигналов с рецепторов нейрональной мембраны внутри нейрона) [43,45]. В частности, пациенты с по крайней мере одним аллелем Taq1A A1 и одним аллелем 1368A энзима дофамина-бета-гидроксилазы (DBH) продемонстрировали лучшие результаты прекращения курения к концу 12 недель никотиновой заместительной терапии [18]. Интересно также отметить, что AA гомозиготы полиморфизма мю-опиатного рецептора OPRM1 A118G (rs561720), — того самого, который был ассоциирован с более длительным периодом трезвости при лечении зависимости от алкоголя налтрексоном, — продемонстрировали лучшие результаты НЗТ относительно плацебо, в то время как носители G-аллеля — нет [36].

1.3.2. Бупропион. Бупропион — антидепрессант, основным механизмом действия которого является торможение обратного захвата дофамина и норадреналина, но, кроме того, он также является неконкурентным антагонистом Н-холинорецепторов (в основном — подтипа $\alpha 3\beta 4$). Препарат официально зарегистрирован во многих странах как средство лечения никотиновой зависимости. Результаты фармакогенетических исследований эффективности и переносимости бупропиона при синдроме зависимости от никотина весьма обширны — поэтому вкратце перечислим только наиболее важные результаты. Так, было установлено, что на эффективность и переносимость терапии табакокурения бупропионом влияют полиморфизмы генов цитохромов CYP2B6 и CYP2A6, участвующих в катаболизме ксенобиотиков, генов н-холинорецепторов (CHRNA2 rs2072661), D2-рецепторов дофамина (DRD2,- 141 Ins/Del, и intron 8 VNTR и C957T), белка обратного захвата дофамина из синаптической щели (дофаминового транспортера SLC6A3/DAT1 3 UTR VNTR), энзима метаболизма моноаминов катехол-орто-метилтрансферазы (COMT — GG генотип полиморфизма rs165599), а также связанный с вторичными мессенджерами (протеинкиназами) полиморфизм ANKK1 Taq1A [29,44,45].

1.3.3. Варениклин. Варениклин является наиболее эффективным препаратом для лечения никотиновой зависимости. Он действует как парциальный агонист-антагонист никотиновых н-холинорецепторов. Было установлено, что маркером воздержания от табакокурения через 9-12 недель терапии варениклином являются определённые полиморфизмы н-холинорецепторов (nAChR, гены субъединиц CHRNA2, CHRNA5, и

Таблица 1. Оценка эффективности фармакогенетических и не фармакогенетических клинических исследований при зависимости от алкоголя**Table 1. Effect Sizes in Pharmacogenetic and Nonpharmacogenetic Alcohol Use Disorders Treatment Trials.**

	Оценка эффективности	
Лекарственный препарат и критерий эффективности	Эффект нефармакогенетических исследований	Эффект фармакогенетических исследований (полиморфизмов генов)
Налтрексон		
Рецидив тяжелого пьянства	0.247 (Del Re и соавт., 2013) [14]	
Процент дней воздержания	0.143 (Del Re и соавт., 2013) [14]	
Хорошие клинические результаты	Не измерялись	>0.8 среди носителей аллеля G полиморфизма rs1799971 (Anton и соавт., 2008)[7]
Ондансетрон		
Количество стандартных дринок в дни употребления алкоголя	Статистически не значимо; ондансетрон vs. плацебо (Correa и соавт., 2013; Johnson и соавт., 2000, 2011) [12,19,22]	0.87 среди носителей одного или нескольких из следующих генотипов: rs1150226:AG, rs1176713:GG и rs17614942:AC; 0.59 при добавлении носителей SLC6A4:LL и rs1042173: TT к вышеуказанной группе (Johnson и соавт., 2013) [23]
% дней тяжелого пьянства	Статистически не значимо; ондансетрон vs. плацебо (Correa и соавт., 2013; Johnson и соавт., 2000, 2011) [12,19,22]	0.78 среди носителей одного или нескольких из следующих генотипов: rs1150226:AG, rs1176713:GG и rs17614942:A; 0.42 при добавлении носителей SLC6A4:LL и rs1042173: TT к вышеуказанной группе (Johnson и соавт., 2013) [23]
% дней трезвости	Статистически не значимо; ондансетрон vs. плацебо (Correa и соавт., 2013; Johnson и соавт., 2000, 2011) [12,19,22]	0.68 среди носителей любого одного или нескольких из следующих генотипов: rs1150226:AG, rs1176713:GG и rs17614942:AC; 0.43 при добавлении носителей SLC6A4:LL и rs1042173: TT к вышеуказанной группе (Johnson и соавт., 2013) [23]
Топирамат		
Количество стандартных дринок в дни употребления алкоголя	0.45 (Johnson и соавт., 2003, 2007; Rubio и соавт., 2009)[20,21,42]	
% дней тяжелого пьянства	0.62 (Johnson и соавт., 2003, 2007a; Kranzler и соавт., 2014; Rubio и соавт., 2009) [20,21,32,42]	Эффективен только среди носителей rs2832407:CC, но не среди носителей rs2832407:AC/AA (Kranzler и соавт., 2014)[32]
% дней трезвости	0.46 (Johnson и соавт., 2003, 2007; Kranzler и соавт., 2014; Rubio и соавт., 2009) [20,21,32,42]	Эффективен только среди носителей rs2832407:CC, но не среди носителей rs2832407:AC/AA (Kranzler и соавт., 2014)[32]

Примечание: Оценка эффекта (effect size) приведена в Cohen's **d**.

CHRNA4) [29]. Частота тошноты, наиболее распространенного побочного эффекта терапии варениклином, была ассоциирована, преимущественно, с полиморфизмами генов, расположенных в локусах хромосомы 15q25 — это полиморфизмы rs555018 гена н-холинорецептора CHRNA5 и rs1190449 гена н-холинорецептора CHRNG [29].

1.4. Фармакогенетика применения дисульфирама в терапии зависимости от кокаина. Дисульфирам не является официально зарегистрированным препаратом для лечения зависимости от кокаина (таковых вообще нет), но в нескольких доказательных исследованиях была продемонстрирована определенная эффективность дисульфирама при данном заболевании. Терапевтические эффекты дисульфирама при зависимости от ко-

каина связывают с тем, что данный препарат, помимо альдегиддегидрогеназы, ингибирует также фермент катаболизма дофамина — дофамин-бета-гидроксилазу мозга, что, на фоне приема кокаина, тормозящего обратный захват данного нейромедиатора, приводит к избыточному накоплению дофамина в синаптической щели, что, в свою очередь, вызывает, вместо эйфории, неприятные ощущения — нервозность, дисфорию и акатизию [16]. В нескольких исследованиях было показано, что полиморфизмы гена дофамин-бета-гидроксилазы (DBH C-1021T (rs1611115)) ассоциирован с уровнем активности данного фермента, причём гомозиготы TT, имеющие более низкую активность DBH, лучше отвечают на терапию зависимости от кокаина дисульфирамом, возможно, в силу того, что

для ингибирования дофамин-бета-гидроксилазы у данных пациентов достаточного меньшего количества дисульфирама [10, 15, 30, 48].

2. Генная инженерия в терапии химических зависимостей.

Исследования возможностей применения геноинженерных технологий для терапии химических зависимостей включают, преимущественно, использование различных видов РНК.

2.1. Антикаталазные РНК. Группа учёных из Чили вводили в вентральную тегментальную область мозга крыс (часть системы награды мозга) лентивирусный вектор, сцепленный со специальной РНК (shRNA), которая препятствует процессингу информационной РНК, кодирующей энзим каталазу, и тем самым, блокирует синтез последнего [22, 25]. В течение 50 дней после однократного введения такой антикаталазной shRNA у крыс были значительно снижены (практически полностью заблокированы) как релиз дофамина в системе награды мозга в ответ на потребление этанола, так и само потребление этанола. Эти данные не только открывают совершенно новые перспективы в лечении алкоголизма, но и подтверждают представления о важной роли дофаминергической нейротрансмиссии системы награды мозга в механизмах развития зависимости от этанола.

2.2. РНК, блокирующие синтез альдегиддегидрогеназы. Как уже упоминалось выше, дисульфирам ингибирует фермент альдегиддегидрогеназу, в результате чего употребление алкоголя становится субъективно неприятным и невозможным. Основная проблема терапии алкоголизма дисульфирамом — низкий уровень приверженности терапии, обусловленный тем, что многие больные алкоголизмом не хотят ежедневно принимать таблетки дисульфирама. Многочисленные попытки создать пролонгированную лекарственную форму дисульфирама, которая позволила бы отчасти решить проблему низкой приверженности терапии, до сих пор не увенчались успехом, что обусловило появление в России большого количества шарлатанских методов лечения алкоголизма, в основе которых лежит эксплуатация широко распространённых среди больных алкоголизмом мифов о том, что существуют методы, позволяющие на длительное время сформировать непереносимость человеком алкоголя (препараты «капсула», «торпедо», «имплантат эсперали» и проч.). Все эти методы, являющиеся, по сути, не чем иным как наукообразно декорированным шаманством [3], отражают, тем не менее, запрос большого количества больных с синдромом зависимости от алкоголя и, в особенности, их близких на методы, вызывающие долгосрочную сенсibilизацию к этанолу. Реальную перспективу создания таких методов открывают недавние исследования в области молекулярной генетики и генной инженерии. Так, недавно было показано [24, 26], что однократное введение крысам другой shRNA, блокирующей процессинг информационной РНК, ко-

дирующей альдегиддегидрогеназу, и, тем самым, синтез этого энзима, вызывает длительное (более месяца) снижение потребления этанола крысами. Одна из крупных фармацевтических компаний, как недавно сообщалось, проводит активные исследования в данном направлении [17].

2.3. РНК дофаминовых рецепторов. В исследованиях с применением функционального ядерного магнитного резонанса, выполненных нынешним директором Национального Института Наркоманий США (NIDA), Норой Волков, и её коллегами было убедительно продемонстрировано, что при многих видах химических зависимостей (от алкоголя, опиоидов, кокаина, амфетамина) происходит значительное снижение количества определённого подтипа дофаминовых рецепторов (D2-рецепторов) в субструктурах системы награды мозга [47]. Напротив, введение в мозг крыс с помощью специального вирусного вектора информационной РНК, кодирующей D2-рецептор и, за счёт этого, значительно увеличивающее на длительное время его количество в нейрональной мембране, вызывало существенное снижение потребления алкоголя алкоголь-зависимыми крысами [46]. Данные результаты можно рассматривать в качестве первых шагов на пути к патогенетической терапии алкоголизма.

Выводы:

Система фармакогенетических маркеров может быть использована для построения полигенных предиктивных систем для предварительного прогноза эффективности и переносимости в рамках персонализации фармакотерапии аддиктивной патологии.

Методы генной инженерии могут являться новым перспективным подходом к патогенетической терапии болезней зависимости.

Хотя фармакогенетика наркологических заболеваний — сравнительно молодая наука, насчитывающая едва ли два с половиной десятилетия, полученные за это время результаты исследований убедительно свидетельствуют о том, что эффективность и переносимость лекарственных средств, применяемых для лечения химических зависимостей, ассоциирована с полиморфизмами генов, определяющих процессы катаболизма лекарств в организме, их связывания со специфическими рецепторами нейрональной мембраны, вовлеченными как в действие самих лекарственных препаратов, так и ПАВ, вызывающих зависимость, а также с генами, регулирующими функционирование системы награды мозга (в первую очередь — дофаминергической нейротрансмиссии и системы эндогенных опиоидных нейропептидов). Данное обстоятельство — прекрасное свидетельство конгруэнтности современных научных представлений о нейробиологических механизмах развития химических зависимостей, механизмах действия препаратов для их терапии, а также о молекулярных механизмах функционирования генома, которое не может не доставить глубокого эстетического удовольствия учёному, посвятившему свою жизнь исследованиям в данной области науки!

Литература/References

1. Кибитов А.О., Бродянский В.М., Рыбакова К.В., Соловьва М.Г., Скурат Е.П., Чупрова Н.А., Николишин А.Е., Крупицкий Е.М. Фармакогенетические маркеры эффективности терапии алкогольной зависимости прегабалином — модулятором систем ГАМК и глутамата. Вопросы наркологии. 2018;10-11:101-150. [Kibitov A.O., Brodyansky V.M., Rybakova K.V., Solovva M.G., Skurat E.P., Chuprova N.A., Nikolishin A.E., Krupitsky E.M. Pharmacogenetic markers of the effectiveness of alcohol dependence therapy with pregabalin, a modulator of GABA and glutamate systems. *Voprosy narkologii*. 2018;10-11:101-150. (In Russ.)]
2. Крупицкий Е. М. Применение фармакологических средств для стабилизации ремиссий и профилактики рецидивов при алкоголизме: зарубежные исследования. Вопросы наркологии. 2003;1:51-61. [Krupitsky E.M. The use of pharmacological agents to stabilize remissions and prevent relapse in alcoholism: foreign studies. *Voprosy narkologii*. 2003;1:51-61. (In Russ.)]
3. Крупицкий Е.М. Краткосрочное интенсивное психотерапевтическое вмешательство в наркологии с позиций доказательной медицины. Неврологический вестник. 2010;42(3):25-27. [Krupitsky E.M. Short-term intensive psychotherapeutic intervention in narcology from the standpoint of evidence-based medicine. *Nevrologicheskiy vestnik*. 2010;42(3):25-27. (In Russ.)]
4. Крупицкий Е.М., Кибитов А.О., Блохина Е.А., Вербицкая Е.В., Бродянский В.М., Алексеева Н.П., Бушара Н.М., Ярославцева Т.С., Палаткин В.Я., Масалов Д.В., Бураков А.М., Романова Т.Н., Сулимов Г.Ю., Костен Т., Ниелсен Д., Звартау Э.Э., Вуди Д. Стабилизация ремиссий у больных опиоидной наркоманией имплантом налтрексона: фармакогенетический аспект. Журнал неврологии и психиатрии им. С.С. Коракова. 2015;115(4):14-23. [Krupitsky E.M., Kibitov A.O., Blokhina E.A., Verbitskaya E.V., Brodyansky V.M., Alekseeva N.P., Bushara N.M., Yaroslavtseva T.S., Palatkin V.Ya., Masalov D.V., Burakov A.M., Romanova T.N., Sulimov G.Yu., Kosten T., Nielsen D., Zvartau E.E., Woody D. Stabilization of remissions in patients with opium addiction Naltrexone implant: pharmacogenetic aspect. *Zhurnal neurologii i psikiatrii im. S.S. Korsakova*. 2015;115(4):14-23. (In Russ.)]
5. Крупицкий Е.М., Рыбакова К.В., Скурат Е.П., Михайлов А.Д., Незнанов Н.Г. Двойное слепое рандомизированное плацебо-контролируемое исследование эффективности применения прегабалина для лечения синдрома зависимости от алкоголя. Вопросы наркологии. 2017;8:81-82. [Krupitsky E.M., Rybakova K.V., Skurat E.P., Mikhailov A.D., Neznanov N.G. Double-blind, randomized, placebo-controlled study of the effectiveness of the use of pregabalin for the treatment of alcohol dependence syndrome. *Voprosy narkologii*. 2017;8:81-82. (In Russ.)]
6. Addolorato, Giovanni, Antonio Mirijello, and Lorenzo Leggio. «Alcohol addiction: toward a patient-oriented pharmacological treatment.» (2013):p. 2157-2160. DOI: 10.1517/14656566.2013.834047
7. Anton R.F., Oroszi G., O'Malley S., Couper D., Swift R., Pettinati H., Goldman D. An evaluation of μ -opioid receptor (OPRM1) as a predictor of naltrexone response in the treatment of alcohol dependence: results from the Combined Pharmacotherapies and Behavioral Interventions for Alcohol Dependence (COMBINE) study. *Archives of general psychiatry*. 2008;65(2): 135-144. DOI:10.1001/archpsyc.65.2.135
8. Arias A. J., Armeli S., Gelernter J., Covault J., Kallo A., Karhuvaara S., Kranzler H. R. Effects of opioid receptor gene variation on targeted nalmefene treatment in heavy drinkers. *Alcoholism: Clinical and Experimental Research*. — 2008;32(7):1159-1166. DOI:10.1111/j.1530-0277.2008.00735.x.
9. Attilia F., Perciballi, R., Rotondo, C., Capriglione, I., Iannuzzi, S., Attilia, M. L., Ceccanti, M. Pharmacological treatment of alcohol use disorder. *Scientific evidence. Rivista di psichiatria*. 2018;53(3):123-127. DOI:10.1708/2925.29414
10. Bhaduri N., Mukhopadhyay K. Correlation of plasma dopamine β -hydroxylase activity with polymorphisms in DBH gene: a study on Eastern Indian population. *Cellular and molecular neurobiology*. 2008;28(3):343-350. DOI:10.1007/s10571-007-9256-8
11. Clarke T. K., Crist R. C., Ang A., Ambrose-Lanci L. M., Lohoff F. W., Saxon A. J., Berrettini W. H. Genetic variation in OPRD1 and the response to treatment for opioid dependence with buprenorphine in European-American females. *The pharmacogenomics journal*. 2014;14(3):303. DOI: 10.1038/tpj.2013.30
12. Correa Filho JM, Baltieri DA. A pilot study of full-dose ondansetron to treat heavy-drinking men withdrawing from alcohol in Brazil. *Addictive Behaviors*. 2013;38(4):2044–2051. DOI:10.1016/j.addbeh.2012.12.018
13. Crist R. C., Phillips K. A., Furnari M. A., Moran L. M., Doyle G. A., McNicholas L. F., Berrettini W. H. Replication of the pharmacogenetic effect of rs678849 on buprenorphine efficacy in African-Americans with opioid use disorder. *The pharmacogenomics journal*. 2019;19(3):260. DOI: 10.1038/s41397-018-0065-x
14. Del Re AC, Maisel N, Blodgett J, Finney J. The declining efficacy of naltrexone pharmacotherapy for alcohol use disorders over time: A multivariate meta-analysis. *Alcoholism: Clinical and Experimental Research*. 2013;37(6):1064–1068. doi: 10.1111/acer.12067
15. Deinum J., Steenbergen-Spanjers G. C. H., Jansen M., Boomsma F., Lenders J. W. M., van Ittersum F. J., Wevers, R. A. DBH gene variants that cause low plasma dopamine β hydroxylase with or without a severe orthostatic syndrome. *Journal of medical genetics*. 2004;41(4): e38-e38. DOI:10.1136/jmg.2003.009282

16. Gaval-Cruz M., Weinshenker D. Mechanisms of disulfiram-induced cocaine abstinence: antabuse and cocaine relapse. *Molecular Interventions*. 2009;9(4):175. DOI: 10.1124/mi.9.4.6
17. Harris J. F., Micheva-Viteva S., Li, N., Hong-Geller E. (2013). Small RNA-mediated regulation of host-pathogen interactions. *Virulence*. (2013);4(8):785-795. DOI:10.4161/viru.26119
18. Johnstone E.C., Yudkin P.L., Hey K., Roberts S.J., Welch S.J., Murphy M.F., Griffiths S.E., Walton R.T. Genetic variation in dopaminergic pathways and short-term effectiveness of the nicotine patch. *Pharmacogenetics and Genomics*. 2004;14(2):83-90. DOI:10.1097/00008571-200402000-00002
19. Johnson BA, Roache JD, Javors MA, et al. Ondansetron for reduction of drinking among biologically predisposed alcoholic patients: A randomized controlled trial. *JAMA*. 2000;284(8):963-971. doi:10.1001/jama.284.8.963
20. Johnson BA, Ait-Daoud N, Bowden CL, et al. Oral topiramate for treatment of alcohol dependence: A randomised controlled trial. *Lancet*. 2003;361(9370):1677-1685. DOI:10.1016/S0140-6736(03)13370-3
21. Johnson BA, Rosenthal N, Capece JA, et al. Topiramate for treating alcohol dependence: A randomized controlled trial. *JAMA*. 2007;298(14):1641-1651. DOI:10.1001/jama.298.14.1641
22. Johnson B. A., Ait-Daoud N., Seneviratne C., Roache J. D., Javors M. A., Wang X. Q., Li M. D. Pharmacogenetic approach at the serotonin transporter gene as a method of reducing the severity of alcohol drinking. *American Journal of Psychiatry*. 2011;168(3):265-275. DOI:10.1176/appi.ajp.2010.10050755
23. Johnson BA, Seneviratne C, Wang XQ, et al. Determination of genotype combinations that can predict the outcome of the treatment of alcohol dependence using the 5-HT(3) antagonist ondansetron. *American Journal of Psychiatry*. 2013;170(9):1020-1031. DOI: 10.1176/appi.ajp.2013.12091163
24. Israel Y, Quintanilla, M. E., Karahanian, E., Rivera-Meza, M., & Herrera-Marschitz, M. The "first hit" toward alcohol reinforcement: role of ethanol metabolites. *Alcoholism: Clinical and Experimental Research*. 2015;39(5):776-786. DOI: 10.1111/acer.12709
25. Karahanian E., Quintanilla M.E., Tampier L., Rivera-Meza M., Bustamante D., Gonzalez-Lira V., Morales P., Herrera-Marschitz M., Israel Y. Ethanol as a prodrug: brain metabolism of ethanol mediates its reinforcing effects. *Alcoholism: Clinical and Experimental Research*. 2011;35(4):606-612. DOI: 10.1111/j.1530-0277.2011.01439.x
26. Karahanian E., Rivera-Meza M., Tampier L., Quintanilla M.E., Herrera-Marschitz M., Israel Y. Long-term inhibition of ethanol intake by the administration of an aldehyde dehydrogenase-2 (ALDH 2)-coding lentiviral vector into the ventral tegmental area of rats. *Addiction Biology*. 2015;20(2):336-344. DOI:10.1111/adb.12130
27. Karpyak V. M., Biernacka J. M., Geske J. R., Jenkins G. D., Cunningham, J. M., Ruegg J., Louki-anova L. L. Genetic markers associated with abstinence length in alcohol-dependent subjects treated with acamprosate. *Translational psychiatry*. 2014;4(10):1-7. DOI:10.1038/tp.2014.103
28. Kiefer F., Witt S. H., Frank J., Richter A., Treutlein J., Lemenager T., Wodarz N. Involvement of the atrial natriuretic peptide transcription factor GATA4 in alcohol dependence, relapse risk and treatment response to acamprosate. *The pharmacogenomics journal*. 2011;11(5):368. DOI:10.1038/tpj201051
29. King D. P., Paciga S., Pickering E., Benowitz N. L., Bierut L. J., Conti D. V., Park P. W. Smoking cessation pharmacogenetics: analysis of varenicline and bupropion in placebo-controlled clinical trials. *Neuropsychopharmacology*. 2012; 37(3):641. DOI:10.1038/npp.2011.232
30. Köhnke M. D., Zabetian C. P., Anderson G. M., Kolb W., Gaertner I., Buchkremer G., Cubells J. F. A genotype-controlled analysis of plasma dopamine β -hydroxylase in healthy and alcoholic subjects: evidence for alcohol-related differences in noradrenergic function. *Biological psychiatry*. 2002;52(12):1151-1158. DOI:10.1016/S0006-3223(02)01427-0
31. Kranzler H. R., Armeli, S., Tennen, H., Covault, J., Feinn, R., Arias, A. J., Oncken, C. A double-blind, randomized trial of sertraline for alcohol dependence: moderation by age of onset and 5-HTTLPR genotype. *Journal of clinical psychopharmacology*. 2011;31(1):22. DOI:10.1097/JCP.0b013e31820465fa.
32. Kranzler H. R., Covault J., Feinn R., Armeli S., Tennen H., Arias A. J., Kampman K. M. Topiramate treatment for heavy drinkers: moderation by a GRIK1 polymorphism. *American Journal of Psychiatry*. 2014;171(4):445-452. DOI: 10.1037/a0037309
33. Krupitsky E., Rybakova K., Skurat E., Mikhailov A., Neznanov N. Pregabalin reduces smoking and drinking in alcohol dependent subjects. *European Neuropsychopharmacology*. 2019;29(1):S176-S177. DOI: 10.1016/j.euroneuro.2018.11.300
34. Latt N., Conigrave K., Saunders J., Marshall E.J., Nutt D. *Addiction Medicine*. Oxford University Press, 2009,459p.
35. Morley K. C., Luquin N., Baillie A., Fraser I., Trent R. J., Dore G., Haber P. S. Moderation of baclofen response by a GABAB receptor polymorphism: results from the BacALD randomized controlled trial. *Addiction*. 2018;113(12):2205-2213. DOI:10.1111/add.14373
36. Munafo M.R., Elliot K.M., Murphy M.F., Walton R.T., Johnstone E.C. Association of the mu-opioid receptor gene with smoking cessation. *The pharmacogenomics journal*. 2007;7(5):353-361. DOI:10.1038/6500432
37. Mutschler J., Abbruzzese E., Witt S. H., Dirican G., Nieratschker V., Frank J., Kiefer F. Functional polymorphism of the dopamine β -hydroxylase gene is associated with increased risk of disulfiram-induced adverse effects in alcohol-dependent patients. *Journal of clinical psychopharmacology*. 2012;32(4):578-580. DOI:10.1097/JCP.0b013e31825ddbe6

38. Ooteman W., Michael N., Koeter M., Verheul R., Schippers G., Houchi H., Van den Brink W. Predicting the Effect of Naltrexone and Acamprosate in Alcohol-dependent Patients Using Phenotypic, Endophenotypic and Genetic Indicators. *Behavior Genetics*. 2007;37(6):781-782. DOI:10.1111/j.1369-1600.2009.00159.x
39. Oslin D.W., Berrettini W., Kranzler H.R., Pettinati H., Gelernter J., Volpicelli J.R., O'Brien C.P. A functional polymorphism of the μ -opioid receptor gene is associated with naltrexone response in alcohol-dependent patients. *Neuropsychopharmacology*. 2003;28(8):1546-1552. DOI:10.1038/1300219
40. Oslin D. W., Leong S. H., Lynch K. G., Berrettini W., O'Brien C. P., Gordon A. J., Rukstalis M. Naltrexone vs placebo for the treatment of alcohol dependence: a randomized clinical trial. *JAMA psychiatry*. 2015;72(5):430-437. DOI:10.1001/jamapsychiatry.2014.3053
41. Ray L. A., Miranda Jr, R., MacKillop J., McGeary J., Tidey J. W., Rohsenow D. J., Monti P. M. A preliminary pharmacogenetic investigation of adverse events from topiramate in heavy drinkers. *Experimental and clinical psychopharmacology*. 2009;17(2):122. DOI:10.1037/a0015700.
42. Rubio G, Martinez-Gras I, Manzanares J. Modulation of impulsivity by topiramate: Implications for the treatment of alcohol dependence. *Journal of Clinical Psychopharmacology*. 2009;29(6):584-589. DOI:10.1097/JCP.0b013e3181bfdb79
43. Salloum N. C., Buchalter E. L., Chanani S., Espejo G., Ismail M. S., Laine R. O., Vance E. From genes to treatments: a systematic review of the pharmacogenetics in smoking cessation. *Pharmacogenomics*. 2018;19(10):861-871. DOI:10.2217/pgs-2018-0023
44. Seneviratne C., Johnson B. A. Advances in medications and tailoring treatment for alcohol use disorder. *Alcohol research: current reviews*. 2015;37(1):15. DOI:10.0000/www.ncbi.nlm.nih.gov/PMC44
45. Sturgess J. E., George T. P., Kennedy J. L., Heinz A., Müller D. J. Pharmacogenetics of alcohol, nicotine and drug addiction treatments. *Addiction biology*. 2011;16(3):357-376. DOI:10.1111/j.1369-1600.2010.00287.x
46. Thanos P. K., Volkow N. D., Freimuth P., Umegaki H., Ikari H., Roth G., Hitzemann R. Overexpression of dopamine D2 receptors reduces alcohol self-administration. *Journal of neurochemistry*. 2001;78(5):1094-1103. DOI:10.1046/j.1471-4159.2001.00492.x
47. Volkow N.D., Wang G.J., Fowler J. S., Tomasi D., Telang F., Baler R. Addiction: decreased reward sensitivity and increased expectation sensitivity conspire to overwhelm the brain's control circuit. *Bioessays*. 2010;32(9):748-755. DOI: 10.1002/bies.201000042
48. Zabetian C.P., Anderson G. M., Buxbaum S.G., Elston R. C., Ichinose H., Nagatsu T., Cubells J. F. A quantitative-trait analysis of human plasma-dopamine β -hydroxylase activity: evidence for a major functional polymorphism at the DBH locus. *The American Journal of Human Genetics*. 2001;68(2):515-522. DOI:10.1086/318198

Сведения об авторах.

Крупницкий Евгений Михайлович — д.м.н., профессор; заместитель директора по научной работе и Руководитель отдела наркологии НМИЦ ПН им. В.М. Бехтерева, Руководитель лаборатории клинической фармакологии аддиктивных состояний СПб ГМУ им. И.П. Павлова, Профессор факультета психиатрии Пенсильванского университета. E-mail: krueator@gmail.com

Ахметова Эльвина Аслямовна — к.м.н., младший научный сотрудник отделения лечения больных алкоголизмом НМИЦ ПН им. В.М. Бехтерева, доцент кафедры психиатрии и наркологии с курсом ИДПО ФГБОУ ВО БГМУ. E-mail: aea1202@yandex.ru

Асадуллин Азат Раилевич — д.м.н., доцент, старший научный сотрудник отделения лечения больных алкоголизмом НМИЦ ПН им. В.М. Бехтерева, доцент кафедры психиатрии и наркологии с курсом ИДПО ФГБОУ ВО БГМУ. E-mail: droar@yandex.ru

0

Новые подходы к фармакогенетике лекарственно-индуцированной гиперпролактинемии у больных шизофренией

Иванова С.А.^{1,2}

¹Научно-исследовательский институт психического здоровья, Томский национальный исследовательский медицинский центр Российской академии наук

²Российский национальный консорциум по психиатрической генетике

Резюме. Патогенез развития лекарственно- индуцированных расстройств на фоне приема антипсихотических средств изучен недостаточно. Целью работы является изучение полиморфных вариантов гена белка множественной лекарственной устойчивости и генов, кодирующих ферменты метаболизма и синтеза дофамина и серотонина при антипсихотик-индуцированной гиперпролактинемии у больных шизофренией. В результате комплексного исследования 446 больных шизофренией и генотипирования 25 полиморфных вариантов генов *MDR1*, *COMT*, *MAO-A*, *MAO-B*, *TPH1* и *TPH2* выявлены ассоциации полиморфизмов rs1045642, rs2032582, rs4148739 (*MDR1*), rs6323 (*MAO-A*), rs1799836 (*MAO-B*) с развитием гиперпролактинемии. Необходимы дальнейшие исследования для разработки персонализированных подходов к терапии.

Ключевые слова: шизофрения, антипсихотик-индуцированная гиперпролактинемия, полиморфизмы генов, фармакогенетика

New approaches to pharmacogenetics of drug-induced hyperprolactinemia in patients with schizophrenia

Ivanova S.A.

Mental Health Research Institute, Tomsk National Research Medical Center of the Russian Academy of Sciences

Summary. The pathogenesis of the development of drug-induced disorders while taking antipsychotic drugs is not well understood. The aim of the work is to study polymorphic variants of the multidrug resistance protein gene and genes encoding the metabolism and synthesis of dopamine and serotonin enzymes in antipsychotic-induced hyperprolactinemia in schizophrenia patients. As a result of a comprehensive study of 446 patients with schizophrenia and genotyping of 25 polymorphic variants of the *MDR1*, *COMT*, *MAO-A*, *MAO-B*, *TPH1* and *TPH2* genes, associations of polymorphisms rs1045642, rs2032582, rs4148739 (*MDR1*), rs6323 (*MAO-A*), rs1799836 (*MAO-B*) were revealed with the development of hyperprolactinemia. Further research is needed to develop personalized approaches to therapy.

Keywords: schizophrenia, antipsychotic-induced hyperprolactinemia, gene polymorphisms, pharmacogenetics.

Актуальность. Одним из распространенных нежелательных явлений антипсихотической терапии является гиперпролактинемия (ГП) [1]. Особая роль в патогенезе развития антипсихотик-индуцированных побочных эффектов принадлежит генетическим факторам, которые могут быть основой чувствительности развития осложнений у многих пациентов [2, 3, 4].

Классические подходы к проведению фармакогенетических исследований антипсихотик-индуцированной гиперпролактинемии (ГП) связаны с изучением групп генов, отвечающих за фармакокинетику (в основном, это гены системы цитохромов, участвующих в метаболизме лекарственных средств) и фармакодинамику (гены мишени действия фармакологических средств; в случае антипсихотических препаратов это гены дофаминовых и серотониновых рецепторов) [5,6].

Согласно современным трендам, перспективными являются исследования генов, которые кодируют транспортеры лекарственных средств, принимающих участие в процессах всасывания,

распределения и выведения препаратов из организма. К ним относится ген множественной лекарственной устойчивости *MDR*, кодирующий белок Р-гликопротеин (Pgp). В качестве генов мишеней для психотропных средств, кроме генов нейромедиаторных рецепторов, рассматриваются гены, кодирующие ферменты синтеза и метаболизма нейромедиаторов дофамина и серотонина.

Целью настоящего исследования явилось исследование ассоциаций полиморфных вариантов гена белка множественной лекарственной устойчивости *MDR1* и генов *COMT*, *MAO-A*, *MAO-B*, *TPH1*, *TPH2* с развитием лекарственно-индуцированной гиперпролактинемии у больных шизофренией.

Материалы и методы. Исследование проводилось согласно этическим принципам ведения исследований человека согласно протоколу, утвержденному локальным этическим комитетом НИИ психического здоровья. Обследовано 446 больных с диагнозом шизофрения (F20) согласно МКБ-10 (международная классификация болезней 10 пе-

Таблица 1. Демографические и клинические признаки исследованных больных шизофренией с гиперпролактинемией и без побочных эффектов
Table 1. Demographic and clinical aspects of schizophrenia patients evaluation with hyperprolactinemia and without side-effects

Признак	Больные с ГП, n=227	Больные без ГП, n=219	p-value
Возраст	49.19±13.19	42.94±13.56	0.031
М/Ж	98/129	123/96	0.006
Доза антипсихотика в CPZeq	400 (225;750)	400 (280; 750)	0.074
Длительность заболевания	11.0 (4.0; 22.0)	14.0 (8.0; 22.0)	0.041

ГП — гиперпролактинемия; CPZeq — хлорпромазиновый эквивалент.

решотра). Средний возраст пациентов составил 41.5 ± 13.4 года (возрастной диапазон — от 18 до 65 лет). Клиническая симптоматика оценивалась по шкале позитивных и негативных синдромов (PANSS), шкале общего клинического впечатления (CGI), шкале оценки побочного действия (UKU). Концентрацию пролактина в сыворотке крови определяли методом твердофазного иммуноферментного анализа с использованием набора реагентов PRL Test System (Monobind Inc., США). В соответствии с международными критериями, гиперпролактинемия диагностируется, если концентрация пролактина в сыворотке крови утром натощак, выше 20 нг/мл у мужчин, и выше 25 нг/мл у женщин.

ДНК выделяли из периферической крови стандартным фенол-хлороформным методом. Проведено генотипирование 8 полиморфных вариантов гена *MDR* (rs1045642, rs2032582, rs4148739, rs28401781, rs2235040, rs9282564, rs2235015, rs2032583) и 17 полиморфных вариантов генов, кодирующих ферменты синтеза и метаболизма нейромедиаторов: *COMT* (rs4680, rs6269, rs4633, rs4818, rs769224, rs165774, rs174696), *MAO-A* (rs6263, rs1137070), *MAO-B* (rs1799836), *TPH1* (rs1800532, rs7933505, rs684302) и *TPH2* (rs7305115, rs4290270, rs1386494, rs1487278) с использованием генетических анализаторов StepOnePlus (Applied Biosystems, США) и The MassARRAY® System (Agena Bioscience, США).

Статистическая обработка результатов проводилась при помощи программы SPSS 20.0 и программы R, используя пакет SNPassoc. Распределение частот генотипов по исследованным полиморфным локусам проверяли на соответствие равновесию Харди–Вайнберга с помощью критерия χ^2 . Проведен анализ с помощью построения

моделей логистической регрессии, включающих побочный эффект терапии (гиперпролактинемия) в качестве зависимой переменной и полиморфизмов в качестве предикторов.

Результаты и обсуждение. Гиперпролактинемия была диагностирована у 227 пациентов, получающих антипсихотическую терапию. Демографическая и клиническая характеристика обследованных пациентов представлена в таблице 1.

Выявлены ассоциации между наличием нейрореплетической гиперпролактинемии у пациентов и полиморфными вариантами гена *MDR1* (rs1045642, rs2032582, rs4148739) с использованием логистического регрессионного анализа с учетом нескольких ковариат (возраст, пол, длительность заболевания, курение, ведущая симптоматика (позитивная/негативная) и доза антипсихотиков в хлорпромазиновом эквиваленте). При ассоциативном анализе полиморфных вариантов генов ферментов метаболизма и синтеза дофамина и серотонина выявлены ассоциации полиморфного варианта rs6323 гена *MAO-A* с ГП у мужчин и rs1799836 гена *MAO-B* с развитием ГП как у мужчин, так и женщин.

Заключение. Дальнейшее выявление полиморфных вариантов генов, обладающих предрасполагающими или протективными эффектами и валидизация молекулярно-генетических панелей риска развития лекарственно-индуцированной гиперпролактинемии при шизофрении перспективно для разработки персонализированной терапии.

Источник финансирования. Работа выполнена при поддержке гранта РФФИ №17-29-06035 «Новые подходы к фармакогенетике антипсихотик-индуцированной гиперпролактинемии у больных шизофренией»

Литература / References

1. Горобец Л.Н. *Нейроэндокринные дисфункции и нейролептическая терапия.* М.: Медпрактика; 2007. [Gorobets LN *Nejroehndokrinnye disfunkcii i nejrolepticheskaya terapiya.* М.: Medpraktika; 2007. (In Russ.)]
2. Иванова С.А., Федоренко О.Ю., Смирнова Л.П., Семке А.В. *Поиск биомаркеров и разработка фармакогенетических подходов к персонализированной терапии больных шизофренией.* Сибирский вестник психиатрии и наркологии. 2013;1:12-16. [Ivanova SA, Fedorenko OYu, Smirnova LP, Semke AV. *The search for biomarkers and the development of pharmacogenetic approaches to personalized treatment of patients with schizophrenia.* *Sibirskij vestnik psichiatrii i narkologii.* 2013;1:12-16 (in Russ.)]

3. Кибитов, А.О., Иващенко, Д.В., Сычев, Д.А. Фармакогенетический подход к повышению эффективности и безопасности антипсихотической фармакотерапии шизофрении. Современная терапия психических расстройств. 2017;1:2-13. [Kibitov AO, Ivaschenko DV, Syichev DA. Pharmacogenetic approach to increase efficacy and safety of schizophrenia treatment with antipsychotics. *Sovremennaya terapiya psichicheskikh rasstroystv*. 2017;1:2-13. (In Russ.).] DOI: 10.21265/PSYPH.2017.40.4982.
4. Müller D.J., Chowdhury N.I., Zai C.C. The pharmacogenetics of antipsychotic-induced adverse events. *Current Opinion in Psychiatry*. 2013;26 (2): 144-150. doi:10.1097/YCO.0b013e32835dc9da
5. Ivanova S.A., Osmanova D.Z., Freidin M.B., Fedorenko O.Y., Boiko A.S., Pozhidaev I.V., Semke A.V., Bokhan N.A., Agarkov A.A., Wilffert B., Loonen A.J. Identification of 5-hydroxytryptamine receptor gene polymorphisms modulating hyperprolactinaemia in antipsychotic drug-treated patients with schizophrenia. *The World Journal of Biological Psychiatry*. 2017;18(3):239-246. doi: 10.1080/15622975.2016.1224926
6. Fedorenko O.Y., Loonen A.J., Vyalova N.M., Boiko A.S., Pozhidaev I.V., Osmanova D.Z., Bokhan N.A., Ivanov M.V., Freidin M.B., Ivanova S.A. Hyperprolactinemia and CYP2D6, DRD2, HTR2C genes polymorphism in patients with schizophrenia. *Physiology and Pharmacology*. 2017;21 (1):25-33.

Сведения об авторах

Иванова Светлана Александровна — д.м.н., профессор, заместитель директора по научной работе НИИ психического здоровья ФГБНУ «Томский национальный исследовательский медицинский центр РАН». E-mail: ivanovaniipz@gmail.com

Клинико-фармакологические технологии персонализированной медицины: что сейчас и что будет?

Сычев Д.А.

ФГБОУ ДПО Российская медицинская академия непрерывного профессионального образования
Минздрава России

Резюме. «Омиксные» биомаркеры являются перспективными инструментами для персонализации фармакотерапии в т.ч. и психических заболеваний т.к. позволяют прогнозировать индивидуальный профиль эффективности и безопасности психотропных препаратов. К «омиксным» биомаркерам относятся фармакогеномные, фармакопротеомные, фармакотранскриптомные, фармакометаболомные биомаркеры. Представлена методология разработки «омиксных» биомаркеров персонализации фармакотерапии: от оценки проблем фармакотерапии до системы имплементации биомаркеров в реальную клиническую практику.

Ключевые слова: фармакогеномика, персонализированная медицина, биомаркер.

Clinical and pharmacological technologies of personalized medicine: what now and what will happen?

Sychev D.A.

Russian Medical Academy of Continuing Professional Education, Ministry of Health of Russia

Summary. «Omic» biomarkers are promising tools for personalizing pharmacotherapy, including and mental illness because allow predicting an individual profile of the effectiveness and safety of psychotropic drugs. «Omics» biomarkers include pharmacogenomic, pharmacoproteomic, pharmacotranscriptome, pharmacometabolic biomarkers. A methodology for the development of «omcs» biomarkers of personalization of pharmacotherapy is presented: from assessing the problems of pharmacotherapy to the system of implanting biomarkers into real clinical practice.

Keywords: pharmacogenomics, personalized medicine, biomarker.

В настоящее время в клинической фармакологии стали активно применяться «омиксные» биомаркеры (фармакогеномные, фармакотранскриптомные, фармакометаболомные), позволяющие детектировать индивидуальные для каждого пациента особенности ADME-процессов (всасывание, распределение, биотрансформация, выведение лекарственных препаратов): фармакогенетическое тестирование, плазменный уровень микро-РНК, терапевтический лекарственный мониторинг и фенотипирование изоферментов цитохрома P-450 (с использованием эндогенных соединений и их метаболитов). В данных клинических исследованиях обычно оцениваются взаимосвязи между полиморфизмами генов, кодирующих ферменты биотрансформации (изоферменты цитохрома P450) и транспортеры лекарственных средств (P-гликопротеин, транспортеры органических анионов), плазменные уровни микро-РНК (коррелирующие с экспрессией генов системы цитохрома P-450- CYP и ABCB1), активностью CYP и P-gp (с помощью маркерных эндогенных субстратов и их метаболитов), равновесными концентрациями лекарственных средств в плазме крови и профилем эффективности и безопасности медикаментозной терапии пациентов с заболеваниями внутренних органов и психическими заболеваниями. При этом применяются современные и адекватные поставленным задачам методы, которые оказались пригодными для использования в реальной клинической практике: ПЦР

в режиме реального времени (фармакогенетические тестирование, плазменные циркулирующие микро-РНК) и высокоэффективная жидкостная хроматография с МС-детекцией (терапевтический лекарственный мониторинг- измерение равновесных концентраций лекарственных средств в плазме крови и фенотипирование CYP3A, CYP2D6 по отношению концентрации специфических эндогенных субстратов к их метаболитам в моче пациентов- кортизола/6-бетагидрокортизола и пинолина/ метаболита) .

Необходимость разработки подходов к персонализации фармакотерапии на основе «омиксных» биомаркеров оценивается по результатам исследования частоты и структуры неблагоприятных побочных реакций (НПР) при применении лекарственных препаратов в условиях реальной клинической практики, при этом особенно информативным оказывается метод ГТТ. Нами впервые в России применен подобный подход, который повышает выявляемость НПР по сравнению с методом спонтанных сообщений в 10 и более раз. Так, этот метод оказался высокоэффективным для выявления НПР в т.ч. при применении нейролептиков у подростков. Подобные исследования позволяют выявлять проблемы с безопасностью применения лекарственных препаратов и разрабатывать методы персонализации пациентов что снижает риски НПР и делает фармакотерапию безопаснее, а также позволяет формировать биобанк ДНК и регистр пациентов с НПР, что важно для

дальнейших исследований в области персонализированной фармакотерапии.

Активно применялся «ген-кандидат» подход при выборе фармакогенетических биомаркеров для лекарственных препаратов для которого известны задействованные фармакокинетических процессах ферменты биотрансформации (изоферменты цитохрома P-450) и транспортные системы (P-gp, SLCO1B1). Однако, с учетом того, что для оригинальных отечественных препаратов, разработанных несколько десятилетий назад и широко применяющихся в настоящее время, ADME-процессы не изучались, была разработана методология поиска генов-кандидатов с целью разработки персонализированного подхода к применению данной категории лекарственных средств. Эта методология была «апробирована» для феназепема: сначала в исследованиях *in-silico* (использованы программные пакеты PASS, PASS Affinities и GUSAR), *in-vitro* (на культуре гепатоцитов линии HepaRG в биореакторе Nomunculus) идентифицированы изоферменты цитохрома P-450, принимающие участие в биотрансформации феназепема, а затем в клинических условиях изучено влияние полиморфизмов соответствующих генов на параметры эффективности и безопасности данного препарата у пациентов с синдромом отмены алкоголя. Подобный подход может применяться и в отношении других отечественных оригинальных лекарственных средств.

И для применяющихся в течение долгого времени лекарственных средств, проведены клинические исследования, направленные на поиск новых молекулярно-генетических маркеров, обуславливающих индивидуальный фармакологический ответ при их применении у пациентов: влияние полиморфизма генов CYP3A4 на эффективность и безопасность галоперидола у пациентов с синдромом отмены алкоголя в сопоставлении с уровнем остаточной равновесной концентрацией галоперидола в плазме крови и активностью CYP3A. Кроме того, для «усиления» доказательной базы выявленных ассоциаций и эффективно-

сти фармакогенетического подхода к персонализации у российских пациентов активно применяется такой подход к мета-анализу, которые проведены коллективом под руководством Сычева Д.А. для клопидогрела, ингибиторов протонного насоса, бета-адреноблокаторов.

На основе подобного рода исследований активно разрабатываются и валидируются алгоритмы персонализированной фармакотерапии на основе фармакогенетических биомаркеров (на примере оральных прямых антикоагулянтов).

Внедрение «омиксных» биомаркеров (на примере фармакогенетических) требует понимания распространенности клинически значимых для персонализированной фармакотерапии полиморфизмов генов в различных этнических группах России. Нами активно изучаются особенности распределения генотипов по полиморфным маркерам изученных генов в различных этнических группах, проживающих в России (этнические группы Северного Кавказа, Поволжья, Сибири, Крыма и Дальнего Востока), как основа генетически обусловленной этнической чувствительности к лекарственным средствам в т.ч. психотропных, с одной стороны и понимания приоритетности внедрения клинико-фармакологических технологий в регионах России.

Важны и подходы к имплементации клинико-фармакологических технологий персонализированной медицины в реальную клиническую практику: разработана линейка компьютеризированных систем поддержки принятия решений с целью клинической интерпретации результатов фармакогенетического тестирования и терапевтического лекарственного мониторинга (PharmSuite, Лекген); разработаны и реализуются образовательные программы по клинико-фармакологическим технологиям персонализированной медицины (в т.ч. с использованием активного обучения- проведение фармакогенетического тестирования обучающихся с последующим обсуждением результатов) для практикующих врачей.

Сведения об авторах

Сычев Дмитрий Алексеевич — ФГБОУ ДПО Российская медицинская академия непрерывного профессионального образования Минздрава России

Genetic Predictors of Lithium Response

Heilbronner U., PhD

Institute of Psychiatric Phenomics and Genomics (IPPG), University Hospital, LMU Munich

Summary. Lithium remains a first-line pharmacological treatment of bipolar disorder (BD). However, treatment response is heterogeneous, with several lines of evidence implicating genetic factors. Unfortunately, neither hypothesis-driven approaches nor initial genome-wide association studies (GWAS) were successful in identifying genetic drivers of response heterogeneity, probably due to low statistical power and different phenotype measurements. Recently, a GWAS of the Consortium of Lithium Genetics (ConLiGen) has identified four single nucleotide polymorphisms (SNPs) mediating response to lithium, located in genes for two long non-coding RNAs. This success was only possible by international collaboration and the use of an established lithium response scale. The findings await further replication.

Key words: bipolar disorder; medication; GWAS; response; ALDA scale; long non-coding RNA.

Генетические предикторы терапевтического ответа на препараты лития

Хейлброннер У., к.м.н.

Институт психиатрической геномики и феномики, Университетский госпиталь,
Мюнхенский университет Людвига-Максимилиана

Резюме. В настоящее время литий остается фармакологическим препаратом первой линии для лечения биполярного расстройства (БАР). Тем не менее, ответ на лечение неоднороден, что объясняется несколькими линиями доказательств вовлечения генетических факторов. К сожалению, ни исследования генов-кандидатов, основанные на гипотезах, ни первичные полногеномные исследования (GWAS) не были успешны в определении генетических факторов гетерогенности ответа. Вероятно, это связано с низкой статистической мощностью и различными подходами к оценке фенотипа. Недавно Международный консорциум по фармакогенетике препаратов лития (ConLiGen) провел GWAS и идентифицировал четыре однонуклеотидных полиморфизма (SNP), опосредующих ответ на литий и расположенных в генах двух длинных некодирующих РНК. Этот успех был возможен только благодаря международному сотрудничеству и использованию единой шкалы оценки ответа на терапию литием. Полученные данные нуждаются в дальнейшей репликации.

Ключевые слова: биполярное аффективное расстройство, терапия, GWAS, терапевтический ответ, шкала ALDA, длинная некодирующая РНК.

BD is a severe psychiatric condition, characterized by alternating episodes of mania and depression. Lithium remains a first-line pharmacological treatment of BD, and is effective in reducing affective episodes, suicide risk, and overall mortality (Papiol, Schulze, & Alda, 2018). However, individual response is heterogeneous, only about 30% of BD patient treated with lithium robustly respond to it (Garnham et al., 2007). Also, although having superior efficacy, serious side effects and interactions with other medication classes complicate its use (Alda & Manchia, 2018). Thus, there is a pressing need to identify predictors of lithium response that may eventually serve as biomarkers. As previous studies have also found evidence that lithium response is a familial trait (Grof et al., 2002), this implicates that there may be genetic factors mediating treatment response. Indeed, the heritability of lithium response estimated from SNPs is around 0.30, i.e. about 30% of the total variation in lithium response can be explained by SNPs (Song et al., 2017). In search of specific genetic underpinnings, hypothesis-driven studies have researched single genes associated with neurotransmitters, circadian signaling, the inositol pathway, brain-derived neurotrophic factor/tropomyosin receptor kinase B (BDNF/TrkB) signaling and other signaling pathways (Pisanu, Heilbronner, & Squassina, 2018).

However, no molecular genetic markers have been reproducibly identified using this approach. Recently, hypothesis-free GWAS, simultaneously investigating millions of SNPs, have examined differences in lithium response phenotypes. A GWAS by Perlis et al. (2009) examined lithium response using the time to recurrent mood episodes as phenotype, however no SNP met the stringent statistical threshold for GWAS ($p=5 \times 10^{-8}$). Also, Squassina et al. (2011) compared extreme groups for lithium response in 204 Sardinian BD subjects, without finding GWAS-significant signals. Notably, the study used an established lithium response scale, the so-called Alda scale (Grof et al., 2002), which retrospectively evaluates long-term treatment response to lithium. Specifically, the Alda scale quantifies symptom improvement in the course of lithium treatment (A scale, range 0–10), which is then weighted against five criteria (B scale) that assess confounding factors, each scored 0, 1, or 2. These confounding factors are the number and frequency of episodes without lithium treatment, duration and use of additional medication during lithium treatment, and compliance. The total score is then derived by subtracting the total B score from the A score. Negative scores are set to 0 by default so that the total score ranges from 0 to 10. In 2016, ConLiGen (Schulze et al., 2010), reported a genome-wide significant find-

ing in the largest GWAS on lithium response to date (Hou et al., 2016, n = 2563). This study also used the Alda scale, and researched two different phenotypes, a continuous and a dichotomous one. The continuous phenotype used the subscale A of the Alda scale, while filtering out subjects with values on the B scale greater than 4. Using this phenotype, four SNPs on chromosome 21 (A single locus of four linked SNPs on chromosome 21 met genome-wide significance criteria for association with lithium response (rs79663003: $p=1.37 \times 10^{-8}$; rs78015114: $p=1.31 \times 10^{-8}$; rs74795342: $p=3.31 \times 10^{-9}$; rs75222709: $p=3.50 \times 10^{-9}$) were GWAS-significant, in genes for two long non-coding RNAs (AL157359.3 and AL157359.4), putatively regulating a variety of downstream processes. In an independent, prospective study of 73 patients

treated with lithium monotherapy for a period of up to two years, carriers of the response-associated alleles had a significantly lower rate of relapse than carriers of the alternate alleles ($p=0.03$, hazard ratio = 3.8). The identified SNPs, while having moderate effects (about 1 point per allele on the 11-point Alda A subscale), do however have the drawback that the frequencies of the response-associated alleles are rather low, with most people carrying lithium-responsive alleles. No SNPs were associated with the dichotomous phenotype, that classified all individuals with a total score of 7 or greater as lithium responders. These results await further replication in independent samples. Also, further biological research is necessary to elucidate the functional role of these SNPs in lithium response.

References

1. Alda M., Manchia M. Personalized management of bipolar disorder. *Neuroscience Letters* 2018;669:3–9. <https://doi.org/10.1016/j.neulet.2017.12.005>
2. Garnham J., Munro A., Slaney C., Macdougall M., Passmore M., Duffy A., Alda M. Prophylactic treatment response in bipolar disorder: Results of a naturalistic observation study. *Journal of Affective Disorders*. 2007;104(1–3):185–190. <https://doi.org/10.1016/j.jad.2007.03.003>
3. Grof P., Duffy A., Cavazzoni P., Grof E., Garnham J., MacDougall M., ... Alda M. Is response to prophylactic lithium a familial trait? *The Journal of Clinical Psychiatry*. 2002;63(10):942–947. <https://doi.org/10.4088/jcp.v63n1013>
4. Hou L., Heilbronner U., Degenhardt F., Adli M., Akiyama K., Akula N., ... Schulze, T. G. Genetic variants associated with response to lithium treatment in bipolar disorder: A genome-wide association study. *The Lancet*. 2016;387(10023):1085–1093. [https://doi.org/10.1016/S0140-6736\(16\)00143-4](https://doi.org/10.1016/S0140-6736(16)00143-4)
5. Papiol S., Schulze T. G., Alda M. Genetics of Lithium Response in Bipolar Disorder. *Pharmacopsychiatry*. 2018;51(5):206–211. <https://doi.org/10.1055/a-0590-4992>
6. Perlis R.H., Smoller J.W., Ferreira M.A.R., McQuillin A., Bass N., Lawrence J., ... Purcell S. A genomewide association study of response to lithium for prevention of recurrence in bipolar disorder. *The American Journal of Psychiatry*. 2009;166(6):718–725. <https://doi.org/10.1176/appi.ajp.2009.08111633>
7. Pisanu C., Heilbronner U., Squassina A. The Role of Pharmacogenomics in Bipolar Disorder: Moving Towards Precision Medicine. *Mol Diagn Ther*. 2018;22(4):409–420. <https://doi.org/10.1007/s40291-018-0335-y>
8. Schulze T.G., Alda M., Adli M., Akula N., Ardaur R., Bui E. T., ... McMahon, F.J. The International Consortium on Lithium Genetics (ConLiGen): An initiative by the NIMH and IGSLI to study the genetic basis of response to lithium treatment. *Neuropsychobiology*. 2010;62(1):72–78. <https://doi.org/10.1159/000314708>
9. Song J., Bergen S. E., Di Florio A., Karlsson R., Charney A., Ruderfer D. M., Landén M. Genome-wide association study identifies SESTD1 as a novel risk gene for lithium-responsive bipolar disorder. *Molecular Psychiatry*. 2017;22(8):1223. <https://doi.org/10.1038/mp.2016.246>
10. Squassina A., Manchia M., Borg J., Congiu D., Costa M., Georgitsi M., Patrinos G.P. Evidence for association of an ACCN1 gene variant with response to lithium treatment in Sardinian patients with bipolar disorder. *Pharmacogenomics*. 2011;12(11):1559–1569. <https://doi.org/10.2217/pgs.11.102>

Сведения об авторах

Urs Heilbronner — PhD, Institute of Psychiatric Phenomics and Genomics (IPPG), University Hospital, LMU Munich

DOI : 10.31363/2313-7053-2019-4-1-28-30

Does psychiatric molecular genetics need to account for the birth cohort effect?

Harro J.¹, Laas K.¹, Vaht M.¹, Eensoo D.², Kurrikoff T.³, Sakala K.^{2,4}, Kiive E.⁵, Veidebaum T.⁵¹ Division of Neuropsychopharmacology, Department of Psychology, University of Tartu, Tartu, Estonia² Department of Family Medicine and Public Health, University of Tartu, Tartu, Estonia³ Division of Sociology, Department of Social Studies, University of Tartu, Tartu, Estonia⁴ National Institute for Health Development, Tallinn, Estonia⁵ Division of Special Education, Department of Education, University of Tartu, Tartu, Estonia

Summary. Major psychiatric disorders including alcohol use disorder are considered multigenic and the smallness of effects of individual genes may be attributed to either complex biological mechanisms or gene-environment interactions. The latter explanation is highlighted by the relatively fast changes in secular trends and in cohort effects on alcohol use disorder. Interactions of candidate gene variants with birth cohort have been found in the Estonian Children Personality Behaviour and Health Study, a longitudinal investigation from 1998 with a sample highly representative of birth cohorts within a region. Such interactions regarding initiation of alcohol use or alcohol use disorder have been revealed for e.g., 5-HTTLPR, VMAT1, OXR and NRG1, and suggest that rapid alterations in the socioeconomic environment promote changes in the genetic vulnerability to environmental risks factors such as alcohol.

Keywords: Alcohol use, candidate genes, gene-environment interactions, cohort effects, sex.

Должна ли психиатрическая молекулярная генетика учитывать эффект когорты по рождению?

Харро Я.¹, Лаас К.¹, Вахт М.¹, Ээнсо Д.², Куррикофф Т.³, Сакала К.^{2,4}, Клайв Э.⁵, Вейдебаум Т.⁵¹Подразделение Нейропсихофармакологии, Кафедра психологии, Университет Тарту, Тарту, Эстония²Кафедра семейной медицины и общественного здоровья, Университет Тарту, Тарту, Эстония³Подразделение социологии, Кафедра социальных исследований, Университет Тарту, Тарту, Эстония⁴Национальный Институт Развития Здоровья, Таллинн, Эстония⁵Подразделение специального образования, Кафедра Образования, Университет Тарту, Тарту, Эстония

Резюме. Основные психические расстройства, включая расстройства, связанные с злоупотреблением алкоголя, считаются мультигенными, а малый эффект отдельных генов может объясняться либо сложными биологическими механизмами или взаимодействием генов и окружающей среды. Последнее объяснение подтверждается относительно быстрыми изменениями долгосрочных тенденций и когортным эффектом на расстройства, связанные с употреблением алкоголя. Взаимодействия вариантов генов-кандидатов с возрастными когортами были обнаружены в «Эстонском исследовании личностного поведения и здоровья детей», продольном исследовании, проведенном в 1998 году, с высокопрезентативными возрастными выборками по регионам. Взаимодействия, касающиеся начала употребления алкоголя или расстройства, связанного с употреблением алкоголя, были обнаружены, например, для генов 5-HTTLPR, VMAT1, OXR и NRG1. Можно предположить, что быстрые изменения в социально-экономической среде способствуют изменениям генетической уязвимости к факторам риска окружающей среды, таким как алкоголь.

Ключевые слова: Употребление алкоголя, гены-кандидаты, взаимодействия ген-окружающая среда, когортные эффекты, пол.

Alcohol use, high-risk drinking, and alcohol use disorder are increasing and their prevalence in population can significantly change in only a few years [2]. Problematic alcohol use runs in families [15], and that higher alcohol consumption is predictable from early onset of alcohol use [9]. Genetic foundation of alcohol-related behaviours has been established in twin studies [1], but the contributing genes have remained elusive. Amongst the various reasons for this apparently “missing” heritability are the gene × environment interactions: For a given behaviour or disorder, the genetic factors should partly differ in significantly different environments [4]. Obviously the factors leading to alcohol abuse vary in their level of impact between regions and countries. In turn, in any

given area these factors would be potentially changeable. Accordingly, alcohol consumption and related health problems are found to be subject to birth cohort effects [5; 8; 12; 14; 16; 17]. If societal changes are brought about rapidly, birth cohort effects on alcohol use, and consequently alcohol use disorder, could be observable within a relatively brief time span. Such rapid transitions have in recent decades taken place in countries of Central and Eastern Europe that are often referred to as transition economies or transition societies. Alcohol supply and use in these countries has responded to societal changes rapidly and in a highly dynamic manner [13].

We hypothesized that birth cohort effects on alcohol use should interact with genetic variants

known to affect the development of the CNS and social behaviour, and addressed the potential presence of interaction of genotype \times cohort effect using candidate gene approach in the sample of the Estonian Children Personality Behaviour and Health Study (ECPBHS). The ECPBHS (www.ecpbhs.ee) is a longitudinal birth cohort study with the original sampling in 1998/1999 while the subjects were either in 3rd or 9th grade, corresponding to average ages of 9 and 15 years, respectively. Follow-up studies have been conducted at ages 15, 18, 25, and, for the older cohort, 33. Importantly, these two birth cohorts had been recruited in the same schools (54 out of the 56 schools in the region consented to the study, 25 of these were selected with the probability proportional to school size), all students of the 3rd and 9th grades were invited to participate, and in both cohorts nearly 80% of the invited subjects agreed. Altogether this means that the two birth cohort samples are highly representative and that there should be minimal differential bias of selection.

The first ever demonstration of genotype and birth cohort interaction in relation to alcohol involved the analysis of the association of the serotonin transporter gene promoter polymorphism (5-HTTLPR) genotype and alcohol use. Serotonin transporter is the key contributor to serotonergic neurotransmission throughout the brain and the promoter region of its gene contains a much-studied variable number of tandem repeats polymorphism [10] that is associated with response of amygdala to fearful stimuli [3]. Studies on the association of the 5-HTTLPR genotype with alcohol consumption have been equivocal in their conclusions, but analysis of the two birth cohorts of the ECPBHS has suggested a possible reason for the inconsistency in findings: Carriers of the s-allele, with higher amygdalar response to threats, have a highly variable association with alcohol use. Specifically, we found a statistically highly significant genotype \times gender \times birth cohort interaction effect on the age of first consumption of half a unit of alcohol [21]: While in the older cohort of the ECPBHS the female s/s homozygotes were the group that started to drink alcohol later than any other group, the female 5-HTTLPR homozygotes of the younger cohort made the alcohol debut earlier than males and on average at almost three years younger age than their counterparts in the older cohort.

Storage of monoamine neurotransmitters is dependent on vesicular monoamine transporters (VMATs), and the VMAT1, only recently discovered in the CNS, has higher affinity for serotonin than VMAT2 and may be important in a number of psychiatric conditions [11]. A single nucleotide polymorphism (SNP)

in the human *VMAT1* (rs1390938, G/A) results in substitution of isoleucine for threonine in the VMAT1 protein at position 136, and with the less common Ile variant the transport of monoamines into presynaptic vesicles is more efficient [7]. Homozygosity for the less frequent A-allele of the *VMAT1* genotype was not only associated with better mental health indicators, but also with resilience toward the reduction in mean age of beginning of alcohol use: This reduction appeared on account of the G-allele carriers, in particular the G-allele homozygotes [18].

Subsequent candidate gene studies have suggested other subjects to genotype and birth cohort interaction effect on alcohol use and abuse, e.g., the neuregulin-1 gene [20] and the oxytocin receptor gene [19]. Findings of many candidate gene variants being associated with alcohol measures in one birth cohort but not in the other, or even showing opposite associations, can explain some controversies in molecular genetics of behaviour and suggest that differential response to societal changes at large are related to specific aspects of genetic background. Of course, cohort effects could be easily dismissed as rising by mere chance or biases in sample formation. If systematically appearing in samples where any selection bias is presumably low, they nevertheless may rather reflect the changes that are occurring in the environment. Birth cohort effects are likely to reflect the socioeconomic environment experienced by different generations. What is critically important is the perceived approval of drug use: Adolescents who mature in birth cohorts with low disapproval of drug use are at higher risk of using drugs during their teenage years, regardless of individual-level disapproval, perceived social norms, or perceived availability [6]. Social norms and attitudes regarding drug use are likely to cluster in birth cohorts, and this clustering has a direct effect on drug use even after controlling for individual attitudes and perceptions of norms.

Multiple mechanisms are likely to contribute to distinct environmental pressures on individual genetic vulnerabilities: In environments characterized by high levels of social control, a large proportion of individuals, irrespective of genotype, are expected to exhibit low levels of drinking. One could also speculate that in such conditions the genetic contribution to alcohol use is to a significant extent through characteristics like nonconformity. Conversely, in more permissive settings, alcohol consumption would be more dependent on reward sensitivity or, if the social norms facilitate alcohol use, rather the conformity. Alternatively the social context can act as a stressor that potentiates the behavioural expression of genetic liability on risk for alcohol consumption and alcohol use disorder.

References

1. Ball D.M., Murray R.M. *Genetics of alcohol misuse. British Medical Bulletin* 1994;50:18-35.
2. Grant B.F., Chou S.P., Saha T.D., Pickering R.P., Kerridge B.T., Ruan W.J., ... Hasin D.S. *Prevalence of 12-month alcohol use, high-risk drinking, and DSM-IV alcohol use disorder in the United States, 2001-2002 to 2012-2013. Results from the National Epidemiological Survey on Alcohol and Related Conditions. JAMA Psychiatry.* 2017;74:911-923.
3. Hariri A.R., Mattay V.S., Tessitore A., Kolachana B., Fera F., Goldman D., Egan M.F., Weinberger D.R. *Serotonin transporter genetic variation and*

- the response of the human amygdala. *Science*. 2002;297:400–403.
4. Harro J. Inter-individual differences in neurobiology as vulnerability factors for affective disorders: Implications for psychopharmacology. *Pharmacology & Therapeutics*. 2010;125:402–422.
 5. Johnson R.A., Gerstein D.R. Initiation of use of alcohol, cigarettes, marijuana, cocaine, and other substances in US birth cohorts since 1919. *American Journal of Public Health*. 1998;88:27–33.
 6. Keyes K.M., Schulenberg J.E., O'Malley P.M., Johnston L.D., Bachman J.G., Li G., Hasin D. The social norms of birth cohorts and adolescent marijuana use in the United States, 1976–2007. *Addiction*. 2011b;10:1790–1800.
 7. Khalifa A.M., Watson-Siriboe A., Shukry S.G., Chiu W.L., Nelson M.E., Geng Y., ... Stewart J.K. Thr136Ile polymorphism of human vesicular monoamine transporter-1 (SLC18A1 gene) influences its transport activity in vitro. *Neuroendocrinology Letters*. 2012;33:546–551.
 8. Kraus L., Tinghog M.E., Lindell A., Pabst A., Piontek D., Room R. Age, period and cohort effects on time trends in alcohol consumption in the Swedish adult population 1979–2011. *Alcohol & Alcoholism*. 2015;50:319–327.
 9. Lee L.O., Young-Wolff K.C., Kendler K.S., Prescott C.A. The effects of age at drinking onset and stressful life events on alcohol use in adulthood: a replication and extension using a population-based twin sample. *Alcoholism: Clinical and Experimental Research*. 2012;36:693–704.
 10. Lesch K.P., Bengel D., Heils A., Sabol S.Z., Greenberg B.D., Petri S., ... Murphy, D.L. Association of anxiety-related traits with a polymorphism in the serotonin transporter gene regulatory region. *Science*. 1996;274:1527–1531.
 11. Lohoff F.W. Genetic variants in the vesicular monoamine transporter 1 (VMAT1/SLC18A1) and neuropsychiatric disorders. *Methods in Molecular Biology*. 2010;637:165–180.
 12. Meng Y., Holmes J., Hill-McManus D., Brennan A., Meier P.S. Trend analysis and modelling of gender-specific age, period and birth cohort effects on alcohol abstinence and consumption level for drinkers in Great Britain using the General Lifestyle Survey 1984–2009. *Addiction*. 2014;109:206–215.
 13. Moskalewicz J., Simpura J. The supply of alcoholic beverages in transitional conditions: The case of Central and Eastern Europe. *Addiction*. 2000;95:S505–S522.
 14. Pabst A., Kraus L., Piontek D., Mueller S. Age, period, and cohort effects on time trends in alcohol consumption in the German adult population. *SUCHT*. 2010;56:349–359.
 15. Plant M.A., Orford J., Grant M. The effects on children and adolescents of parents' excessive drinking: An international review. *Public Health Reports*. 1989;104:433–442.
 16. Rice J.P., Neuman R.J., Saccone N.L., Corbett J., Rochberg N., Hesselbrock V., ... Reich T. Age and birth cohort effects on rates of alcohol dependence. *Alcoholism: Clinical and Experimental Research*. 2003;27:93–99.
 17. Trias-Llimós S., Bijlsma M.J., Janssen F. The role of birth cohorts in long-term trends in liver cirrhosis mortality across eight European countries. *Addiction*. 2017;112:250–258.
 18. Vaht M., Kiive E., Veidebaum T., Harro J. A functional vesicular monoamine transporter 1 (VMAT1) gene variant is associated with affect and the prevalence of anxiety, affective and alcohol use disorders in a longitudinal population-representative birth cohort study. *International Journal of Neuropsychopharmacology*. 2016;19, pyw013; doi: 10.1093/ijnp/pyw013.
 19. Vaht M., Kurrikoff T., Laas K., Veidebaum T., Harro J. Oxytocin receptor gene variation rs53576 and alcohol abuse in a longitudinal population representative study. *Psychoneuroendocrinology*. 2016;74:333–341.
 20. Vaht M., Laas K., Kiive E., Parik J., Veidebaum T., Harro J. A functional neuregulin-1 gene variant and stressful life events: Effect on drug use in a longitudinal population-representative cohort study. *Journal of Psychopharmacology*. 2017;31:54–61.
 21. Vaht M., Merenäkk L., Mäestu J., Veidebaum T., Harro J. Serotonin transporter gene promoter polymorphism (5-HTTLPR) and alcohol use in general population: Interaction effect with birth cohort. *Psychopharmacology*. 2014;231:2587–2594.

Сведения об авторах

Jaanus Harro — Division of Neuropsychopharmacology, Department of Psychology, University of Tartu, Estonian Centre of Behavioural and Health Sciences. E-mail: Jaanus.Harro@ut.ee

Российский национальный консорциум по психиатрической генетике: итоги первых двух лет работы, возможности развития и международных коллабораций

Кибитов А.О.^{1,2,3}¹ФГБУ «Национальный медицинский исследовательский центр психиатрии и наркологии им. В.П. Сербского» Минздрава России, г. Москва, 119034, Россия²ФГБУ «Национальный медицинский исследовательский центр психиатрии и неврологии им. В.М. Бехтерева» Минздрава России, г. Санкт-Петербург, 192019, Россия³Российский национальный консорциум по психиатрической генетике

Резюме. Описаны предпосылки, история создания, цели и задачи, а также принципы организации и работы Российского национального консорциума по психиатрической генетике (РНКПГ). Подведены первые итоги работы за два года, дан краткий обзор завершенных, текущих и планируемых проектов в рамках РНКПГ.

Ключевые слова: психиатрия, генетика, геномика, полногеномные ассоциативные исследования, научные генетические консорциумы.

Russian National Consortium for Psychiatric Genetics: results of the first two years of work, development opportunities and international collaborations

Kibitov A.O.^{1,2}¹Serbsky National Medical Research Centre on Psychiatry and Addictions, Moscow, Russian Federation²Bekhterev National Medical Research Center for Psychiatry and Neurology, Saint-Petersburg, Russian Federation

Abstract. The background, history of creation, goals and objectives, as well as the principles of organization and work of the Russian National Consortium for Psychiatric Genetics (RNCPG) are described. The first results of the work for two years have been summarized, a brief overview of completed, ongoing and planned projects under the RNCPG is given

Keywords: psychiatry, genetics, genomics, genome-wide associative studies (GWAS), scientific genetic consortia.

Предпосылки создания Консорциума

Проблемы генетических исследований в психиатрии хорошо известны: слабые эффекты множества генов и генетических систем с аддитивным эффектом (генотип); слабость и неоднозначность патогенетических представлений; психиатрическая и соматическая коморбидность; полипрагмазия; отсутствие надежных и верифицированных объективных лабораторных тестов.

Однако некоторые из них особенно актуальны для исследований популяции России. Прежде всего - этнический фактор. Население России составляет около 130 млн. человек, размещается очень неравномерно по значительной территории, полиэтнично с преобладанием славянского этноса кавказской расы, крупными включениями множества малых народов азиатской расы и финно-угорской группы (Поволжье, Урал, Сибирь), а также народностями Крайнего Севера. В результате длительного проживания на единой территории и активного межэтнического смешивания, в том числе и

благодаря значительным миграционным процессам, популяция России представляет собой сложный этнический конгломерат. Многообразие и сложность культурных традиций и образа жизни в российской популяции не менее важны в контексте риска развития психических заболеваний, особенностей их манифеста, терапии и социального функционирования пациентов.

Очевидно, что для решения общих и частных, специфических для России, проблем генетических исследований в психиатрии необходимо:

1. Увеличение размеров выборок пациентов и контрольных групп
2. Контроль этнической гомогенности выборок
3. Стандартизация и формализация оценки «фенотипов»
4. Расширение возможностей генетического анализа
5. Расширение возможностей количественного анализа широкого спектра характеристик участников исследований для оценки эндофенотипов и «фенотипов» разных уровней
6. Акцент на перспективные доказательные исследования

7. Обеспечение возможностей дополнительных исследований образцов биоматериала в будущем с использованием новейших технологий

В России до сих пор не проведено ни одного полногеномного ассоциативного исследования типа GWAS в области психиатрической генетики и популяция России не изучена на современном технологическом и научном уровне. Данные о российской популяции практически не представлены в международных публикациях, не включены в современные мета-анализы и не используются для построения моделей повышения качества оказания медицинской помощи пациентам психиатрического профиля. Нет собственных национальных геномных данных для разработки отечественных стандартов и рекомендаций в области фармакогенетики психических заболеваний.

Все эти задачи невозможно решить в одном научном центре или в рамках единичных временных коллабораций двух центров. Единственным реальным и прагматическим решением может быть создание консорциума по психиатрической генетике национального уровня. Появление такого Консорциума обеспечит рост: научной, практической, организационной и экономической эффективности исследований в области психиатрической генетики.

Российский национальный консорциум по психиатрической генетике (РНКПГ)

В ноябре 2017г. в Москве была проведена первая в России специализированная научная конференция «Генетика и эпигенетика психических заболеваний». Организаторы конференции: Федеральное государственное бюджетное научное учреждение «Научный центр психического здоровья РАН», Федеральное государственное бюджетное учреждение «Национальный медицинский исследовательский центр психиатрии и наркологии им. В.П. Сербского», Российское общество психиатров. Организацию конференции поддержал Российский фонд фундаментальных исследований (РФФИ).

Конференция была посвящена обсуждению фундаментальных проблем и прикладных вопросов генетики и эпигенетики основных психических заболеваний (шизофрения, депрессия, аутистические расстройства, аддикции). Были представлены доклады ведущих иностранных и российских специалистов по полногеномным исследованиям и биоинформатическому анализу геномных данных, молекулярным аспектам регуляции транскрипции, пространственной организации генома, эпигенетическим аспектам психических заболеваний. Также были обсуждены перспективы постгеномных исследований и их возможности для персонализированной психиатрии. Отдельно рассматривались трансляционные аспекты, в частности, фармакогенетические исследования и сложные вопросы анализа «фенотипов» психических заболеваний. В программу конфе-

ренции включены выступления молодых ученых и проведение круглого стола по организации Российского национального консорциума по психиатрической генетике.

На этой конференции был учрежден **Российский национальный консорциум по психиатрической генетике, РНКПГ** (Russian National Consortium for Psychiatric Genetics, RNCPG) веб-сайт: RNCPG.ORG) и был принят базовый Меморандум.

Цель Консорциума: Изучение генетических основ психических заболеваний в российской популяции для повышения эффективности их профилактики и лечения

Задачи Консорциума:

1. Объединить научные, клинические и технологические возможности ведущих научных центров в области психиатрической генетики в России
2. Создать основу и обеспечить функционирование и пополнение крупнейшей в России коллекции образцов биоматериала пациентов с психическими заболеваниями популяционного уровня
3. Обеспечить проведение генетических и биомедицинских междисциплинарных исследований этиологии, патогенеза и эффективности фармакотерапии психических заболеваний в популяции России на современном научном и технологическом уровне
4. Обеспечить участие российских ученых и исследований в российской популяции в крупнейших профильных международных коллаборациях
5. Разработать рекомендации по применению результатов генетических исследований в российской популяции в практическом здравоохранении.

Принципы организации Консорциума:

1. Консорциум является добровольным научным объединением ученых и врачей
2. Консорциум не принадлежит какому-либо научному или лечебному учреждению и не подлежит административному регулированию организаций, где работают Участники.
3. Результаты работы Консорциума принадлежат его Участникам
4. Образцы биоматериала, а также клинические научные данные по этим биообразцам, используемые в работе Консорциума, а также данные генетического анализа, биоинформатики и статистической обработки образцов биоматериала принадлежат его Участникам.
5. Консорциум работает на базе международных принципов медицинской этики, все биообразцы и данные о пациентах исполь-

зуются только на основе информированного согласия. Ответственность за выполнение принципов медицинской этики лежит на Участниках.

6. Консорциум не работает с персональными данными пациентов. Участники несут ответственность за защиту персональных данных пациентов.
7. Взаимодействие Участников в рамках Консорциума происходит на основе правовых документов, согласованных Участниками между собой.
8. Консорциум образован Участниками на принципах равенства прав и обязанностей.
9. Консорциум образован Участниками путем подписания Меморандума, что означает согласие каждого Участника с Принципами работы Консорциума
10. Финансирование работы Консорциума происходит в рамках любых вариантов финансовой поддержки любого из Участников или их совместной деятельности.
11. Принятие важных решений в рамках деятельности Консорциума происходит путем простого явного голосования всех Участников.
12. Выполнение Принципов является ответственностью каждого Участника исходя из принципов научной этики и репутации и соблюдения законодательства Российской Федерации

Российский национальный консорциум по психиатрической генетике (РНКПГ): особенности и фокус исследований

Важная особенность Консорциума: в его создании и работе изначально принимают участие как специалисты в области генетики, так и клиницисты-врачи-психиатры и наркологи. Такой подход дает возможность обеспечить планирование и выполнение исследований в единстве клинической и биологической психиатрии. Формирование протоколов исследований ведется как с учетом как клинической реальности и современных методологических подходов в психиатрии, так и с использованием наиболее перспективных генетических и биологических парадигм и подходов в области психиатрической генетике.

В основе работы Консорциума — сочетание современных высокотехнологичных методов генетического анализа и биоинформатики с качественной оценкой клинического фенотипа с применением подхода глубокого фенотипирования (deep phenotyping). Такой подход обеспечивает взаимодействие клинического и биологического звеньев исследования на всех этапах: от планирования и набора участников до анализа данных и клинической интерпретации результатов с оценкой практической значимости и возможностей адекватной трансляции. Процессинг биоматериала происходит в российских лабораториях, биоинформатический анализ проводят российские специалисты.

Участники консорциума имеют возможность набора пациентов и контрольных групп в географически и этнически разных регионах России: Европейская часть (Центральный регион (Москва), Северо-Западный регион (С.-Петербург); Сибирь и Дальний Восток (Томск); Урал и Поволжья (Н. Новгород и Уфа).

В фокусе работы Консорциума:

- Индивидуальные характеристики каждого индивидуума: анамнестические, клинические, генетические, эпигенетические, фармакогенетические, психологические, когнитивные, широкая и информативная лабораторная панель
- Использование максимально объективных и стандартизованных клинических характеристик (МКБ, DSM, принципы RDoC) и международных психометрических шкал
- Хранение и анализ биоматериала по единому стандартному протоколу- биобанкинг
- Возможность многократного использования данных каждого индивидуума в разнообразных проектах: эффект «множественного мультипликатора»

УЧАСТНИКИ КОНСОРЦИУМА: специалисты ведущих Центров страны в области психиатрической генетики:

- Национальный медицинский исследовательский центр психиатрии и неврологии им. В.М. Бехтерева (Санкт-Петербург)
- Научный центр психического здоровья (Москва)
- Национальный медицинский исследовательский центр психиатрии и наркологии им. В.П. Сербского (Москва)
- НИИ психического здоровья Томского национального исследовательского медицинского центра (Томск)
- Российская медицинская академия непрерывного профессионального образования (Москва)
- Институт трансляционной биомедицины Санкт-Петербургского государственного университета (Санкт-Петербург)
- Институт биохимии и генетики Уфимского научного центра (Уфа)
- Приволжский исследовательский медицинский университет, (Нижний Новгород)
- Научно-исследовательский институт физиологии и фундаментальной медицины (Новосибирск)

С Консорциумом сотрудничают ведущие психиатрические клиники России (стационарный кохортный фонд более 10 000, с амбулаторным звеном более 12 000 пациентов в год), имеется согласие на сотрудничество еще нескольких клиник из других регионов страны. Партнерство с ведущими психиатрическими клиниками страны дает возможность набора в короткие сроки значительных ко-

горт психиатрических пациентов разных нозологических форм, включая аддикции.

КЛИНИКИ-ПАРТНЕРЫ КОНСОРЦИУМА: ведущие психиатрические лечебные учреждения страны

- Клиника Национального Медицинского Исследовательского Центра Психиатрии и Неврологии им. В.М. Бехтерева
- Клиника НИИ психического здоровья Томского национального исследовательского медицинского центра
- Клиника Национального Научного Центра Наркологии — филиал ФГБУ «НМИЦ психиатрии и наркологии им. В.П.Сербского»
- Санкт-Петербургское ГБУЗ «Городская психиатрическая больница №7 имени академика И.П. Павлова»
- ГУЗ «Липецкий областной наркологический диспансер»
- ГБУЗ «Самарская психиатрическая больница»
- ГАУЗ Республиканский клинический психотерапевтический центр МЗ Республики Башкортостан
- Санкт-Петербургское ГБУЗ «Психиатрическая больница № 1 им. П. П. Кащенко»

Компании- партнеры Консорциума: ООО «Генотек» (Москва)

Первые итоги работы Консорциума.

За два года с момента учреждения Консорциума удалось создать эффективную коллаборацию ведущих научных центров России в области психиатрической генетики в рамках общих научных задач. В мае 2018 г. на Пленуме Российского общества психиатров (РОП) в Тюмени было принято решение о создании отдельной секции РОП по психиатрической генетике, Консорциум стал частью РОП.

В январе 2019 г. была опубликована программная статья Консорциума в журнале *Molecular Psychiatry*, входящего в группу журналов *Nature* [1].

Созданы основные инфраструктурные системы логистики биообразцов, передачи данных и документов исследований. Появился первый опыт проведения мультицентровых исследований национального масштаба по единым клиническим протоколам в рамках единого дизайна исследования с единым центром процессинга генетических исследований и информационным хабом.

ПРОЕКТЫ КОНСОРЦИУМА: мультицентровые исследования с единой методологией, дизайном и документацией. Все проекты включают стандартизацию, биобанкинг и биоинформатику.

Пилотные проекты Консорциума: стартовые выборки небольшого размера (до 1000 человек) с использованием ретроспективных данных на основе имевшихся у отдельных центров коллекций биообразцов.

- ШИЗОФРЕНИЯ (2017-2018), завершен
- АЛКОГОЛЬНАЯ ЗАВИСИМОСТЬ (2017-2019), завершен.

На сегодня в рамках этих проектов выполнено полногеномное сканирование (генотипирование на чипах GSA (Infinium Global Screening Array) ~ 690,000 SNP для исследования типа GWAS. Ведется биоинформатический анализ, подготовка к первым в нашей стране исследованиям шизофрении и алкогольной зависимости типа GWAS.

Проекты стали возможны при финансовой поддержке Института трансляционной биомедицины Санкт-Петербургского государственного университета (Гайнетдинов Р.Р.) и при участии Биобанка СПбГУ (Глотов А.С.)

Текущие проекты Консорциума:

- **ДЕПРЕССИЯ (2018–2020 г.) «1000 пациентов с депрессией».** Мультицентровый проект (11 Центров). Возможность присоединения новых Центров.
- **АЛКОГОЛЬНАЯ ЗАВИСИМОСТЬ (2019–2021) «2000 пациентов с алкогольной зависимостью».** Мультицентровый проект (13 Центров). Возможность присоединения новых Центров.
- **Популяционное исследование генетических маркеров риска депрессии и тревоги (в сотрудничестве с компанией Генотек).** Проведен первый этап исследования (выборка 2 600 человек), ведется биоинформатический анализ данных.
- **Первое в России исследование шизофрении типа GWAS с анализом географических и межэтнических аспектов** (коллекции биообразцов из Москвы, Уфы и Томск), биоинформатический анализ проводится в сотрудничестве с компанией Генотек.

Перспективные проекты Консорциума (2020-2021):

- **БИПОЛЯРНОЕ АФФЕКТИВНОЕ РАСТРОЙСТВО (БАР) (2019-2022) « 1000 пациентов с БАР»** Мультицентровый проект, идет формирование пула исследовательских Центров.
- **НАРУШЕНИЯ ПИЩЕВОГО ПОВЕДЕНИЯ. (2020-2022).** Мультицентровый проект, идет формирование пула исследовательских Центров.
- **СУИЦИДАЛЬНОЕ ПОВЕДЕНИЕ (2020-2022)** Мультицентровый проект, идет формирование пула исследовательских Центров.
- **ШИЗОФРЕНИЯ (2020-2023).** « 6 000 пациентов с шизофренией» с фармакогенетическим блоком. Мультицентровый проект, идет формирование пула исследовательских Центров.
- **АУТИЗМ (2020-2022).** «1000 пациентов с аутизмом». Мультицентровый проект, идет формирование пула исследовательских Центров.

- **ДЕПРЕССИЯ И СОМАТИЧЕСКИЕ ЗАБОЛЕВАНИЯ (2020-2024).** Мультицентровый проект, идет формирование пула исследователей Центров.
- **ПЕРВЫЙ ЭПИЗОД ПСИХИЧЕСКОГО ЗАБОЛЕВАНИЯ. Проспективное исследование (2020-2025).** Мультицентровый проект, идет формирование пула исследователей Центров.

Сотрудничество и партнерство

Консорциум создан как открытая система для любых коллабораций как в России, так и международных проектов. Консорциум активно сотрудничает с международным Консорциумом по психиатрической генетике (Psychiatric Genomics Consortium, PGC), в частности с рабочими группами PGC по шизофрении, аддикциям, нарушениям пищевого поведения, депрессии. Планируются совместные проекты с Институтом геномики и феномики (IPPG) (Мюнхен, Германия) Institute of Psychiatric Phenomics and Genomics (IPPG), University Hospital, LMU и с международным консорциумом CONLIGEN.

Российский Национальный Консорциум по Психиатрической Генетике заинтересован в сотрудничестве с:

- научными организациями,
- учебными заведениями и их профильными кафедрами,
- диагностическими компаниями,
- лечебными учреждениями психиатрического профиля любых форм собственности
- Учеными
- Врачами
- Аспирантами, ординаторами и студентами
- С сентября 2019г. начато формирование МОЛОДЕЖНОЙ СЕКЦИИ консорциума (информация на сайте RNCPPG.ORG), участие в которой дает молодым ученым:
- возможности профессионального и научного роста,
- освоение современных методов и технологий,

- участие в наборе пациентов, анализе данных и рейтинговых публикациях

Консорциум выступил одним из организаторов Всероссийской научно-практической конференции с международным участием «Генетика и фармакогенетика психических заболеваний» 2-3 декабря 2019 года г. в Санкт-Петербурге, посвященной обсуждению фундаментальных проблем и прикладных вопросов генетики и фармакогенетики основных психических заболеваний (шизофрения, аффективные расстройства, биполярное аффективное расстройство, химические и нехимические зависимости). Конференция вновь поддержана грантом РФФИ.

Важнейшие темы конференции:

- Проблемы генетического контроля риска формирования психических заболеваний, взаимодействия «геном-окружающая среда»
- Фармакогенетика терапевтических и побочных эффектов фармакотерапии психических и наркологических заболеваний
- Вопросы генетического влияния на результаты комплексной терапии (генетика терапевтического эффекта — therapy genetics).
- Проблемы трансляции результатов генетических исследований, а также актуальные вопросы внедрения фармакогенетических методов в практику психиатрии.
- Биоинформатические методы в популяционных научных исследованиях в области психиатрической генетики.
- Обмен опытом и международные коллаборации научных консорциумов по психиатрической генетике, включая Международный консорциум по психиатрической геномике (PGC), Международный консорциум по фармакогенетике препаратов лития (CONLIGEN) и Российский национальный консорциум по психиатрической генетике (РНКПГ).

Список литературы / References

1. 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 Aug;24(8):1099-1111. doi: 10.1038/s41380-019-0354-z.*

Сведения об авторах

Кибитов А.О. — д.м.н., руководитель лаборатории молекулярной генетики ФГБУ «Национальный медицинский исследовательский центр психиатрии и наркологии им. В.П.Сербского» Минздрава России; ведущий научный сотрудник отделения эндокринологической психиатрии, ФГБУ «Национальный медицинский исследовательский центр психиатрии и неврологии им. В.М. Бехтерева» Минздрава России. E-mail: druggen@mail.ru

Российский национальный консорциум по психиатрической генетике, координатор

Dopamine Genetics: Substance Use Disorders vs. Parkinson's Disease

Carl Lin Z.¹, Hall F.S.², Bell R.L.³

¹Laboratory of Psychiatric Neurogenomics at McLean Hospital, and Department of Psychiatry, Harvard Medical School, MA, USA

²Department of Pharmacology and Experimental Therapeutics, College of Pharmacy and Pharmaceutical Sciences, University of Toledo, Toledo, OH, 43537, USA

³Department of Psychiatry, Institute of Psychiatric Research, Indiana University School of Medicine, Indianapolis, IN, 46202, USA

Summary. It is established that Substance use disorders (SUDs) and Parkinson's Disease (PD) among many other neuropsychiatric disorders are dopamine (DA)-related brain disorders with strong heritability. However, it is unclear whether DA-associated genetic risks share commonality across these disorders. This study utilizes the Genotype and Phenotype Database (dbGaP), by downloading related genome-wide association studies (GWAS) for individual genotype/phenotypes. According to our results DA pathways are significantly implicated in the genetic etiology of both SUDs and PD but much more in the former. Epistatic effects may represent a major portion of missing heritability observed in current main effect-oriented GWAS analyses.

Keywords: disease-specific, epistasis, genetic etiology, missing heritability, neuropsychiatric disorders, pathways.

Генетика дофаминэргической системы: сравнение аддикций и болезни Паркинсона

Карл Лин З.¹, Холл Ф.С.², Бэлл Р.Л.³

¹Лаборатория Психиатрической Нейрогеномики госпиталя МакЛин и кафедра психиатрии, Медицинская школа Гарварда, Массачусетс, США

²Отделение Фармакологии и Экспериментальной терапии, колледж фармакологии и фармацевтических наук, Университет Толедо, Толедо, Огайо, 43537, США

³Отделение психиатрии, Институт психиатрических исследований, Университетская медицинская школа Индианы, Индианаполис, Индиана, 46202, США

Резюме. Установлено, что расстройства, связанные с употреблением психоактивных веществ (SUDs) и болезнь Паркинсона (PD), среди многих других психоневрологических расстройств являются связанными с дофамином (DA) расстройствами головного мозга с высоким уровнем наследуемости. Тем не менее, неясно, имеют ли эти заболевания общие механизмы формирования генетических рисков. В этом исследовании используется база данных генотипов и фенотипов (dbGaP) путем загрузки связанных исследований геномных ассоциаций (GWAS) для отдельных генотипов / фенотипов. Согласно нашим результатам, дофаминэргическая нейромедиация в значительной степени вовлечена в генетическую этиологию как SUD, так и PD, но гораздо больше в первом случае.

Ключевые слова: болезнь-специфичный, эпистаз, генетическая этиология, пропущенная наследственность, нейропсихиатрические заболевания, пути.

BACKGROUND

Substance use disorders (SUDs) are the leading cause of chronic diseases, generating enormous global economic burden [1-4] and are a major public health concern.[5-9] Unfortunately, there are few clinically accepted medications to treat SUDs.[4] It is established that SUDs and Parkinson's Disease (PD) among many other neuropsychiatric disorders are dopamine(DA)-related brain disorders with strong heritability.[10] However, it is unclear whether DA-associated genetic risks share commonality across these disorders.

AIM

Determine whether these neuropsychiatric disorders have common risks in DA-associated genes, including DA synthesis (2 genes), metabolism (2 genes), receptors (DRs, 5 genes), monoamine transporters

(5 genes), an uptake modulator (alpha-synuclein: SNCA), and transcription factors (7 genes) [11, 12].

MATERIALS & METHODS

This study utilizes the Genotype and Phenotype Database (dbGaP), by downloading related genome-wide association studies (GWAS) for individual genotype/phenotypes. First, genomic controlling was performed to ensure unrelatedness among subjects[13]; secondly, linkage-based imputation procedures were conducted to capture genotypes for these 22 DA system genes including serotonin and norepinephrine transporters' genes as controls; thirdly, association analyses for main effects and Logistic regression-based epistasis analyses for intergenic effects on neuropsychiatric etiologies; and, finally meta-analyses of these association results. Genetic manipulations of gene activity in animal models were carried out to determine causality of these genetic associations.

RESULTS

Overall three SUD GWAS datasets and three PD datasets were utilized for the meta-analysis. After genomic and quality control, data from more than 6500 unrelated subjects with each disease were used in the analysis.

Specifically data from four SUD [12] cohorts were obtained from the three datasets: Collaborative Study on the Genetics of Alcoholism (COGA, dbGaP accession#: phs000125.v1.p1), Study of Addiction: Genetics and Environment (SAGE, poly-substance abuse but mainly with cigarette smoking, dbGaP accession#: phs000092.v1.p1), and the Australian twin-family study of alcohol use disorder (OZALC, dbGaP accession#: phs000181.v1.p1). After COGA data quality control (QC), data from the US Caucasians of European (EA) descent and African Americans (AA) were split into these 2 separate ethnic cohorts. Individuals found in both the COGA and SAGE studies, were removed from the SAGE datasets. The OZALC study used family genotype but only unrelated individuals were extracted for the purpose of epistasis analysis. After QC, data from 6,596 subjects remained: 1,368 from COGA_EA, 753 from COGA_AA, 2,063 from the OZALC study, and 2,412 from the SAGE study.

Data from three PD[14] cohorts were screened [phg000126.v1.p1 (CIDR), phs000089.v3.p2 (NINDS), and phs000196.v2.p1 (NGRC)]. Cohort composition included CIDR (900 cases and 867 controls); NINDS (940 cases and 801 controls); and NGRC (2013 cases and 1995 controls). After QC, the CIDR dataset included 770 cases and 783 controls; the NINDS dataset included 716 cases and 673 controls; and the NGRC dataset included 2000 cases and 1986 controls, for a total of 6,533 unrelated subjects.

After initial analyses, only one of the 22 genes, SNCA, showed a significant main effect for PD which is consistent with the established literature. After Bonferroni corrections, none of the target genes resulted in a significant main effect for SUDs. However, epistasis analysis uncovered extensive and significant association signals between gene variants and SUDs or, to less extent, PD.

For SUDs, the strongest significant interaction was SNCA with the developmentally expressed vesicular monoamine transporter 1 gene *SLC18A1* and our recently discovered TFs. The greatest number of significant interactions were between the DA transporter gene *SLC6A3* and 21 of the 22 genes including two DR genes, *DRD3* and *DRD5*. For PD, *DRD3* interacted with the tyrosine hydroxylase gene *TH* and the dopa-decarboxylase gene *DDC*; *SLC6A3* interacted with 6 of the 22 target genes. Interestingly, the interaction between *DRD3* and the NET gene (*SLC6A2*) was implicated in both diseases. Importantly, the significant association between *SLC6A3* and SUD was confirmed by findings from mouse modeling.[14]

CONCLUSIONS

DA pathways are significantly implicated in the genetic etiology of both SUDs and PD but much more in the former. Epistatic effects may represent a major portion of missing heritability observed in current main effect-oriented GWAS analyses.

Acknowledgements

We thank NIH for granting ZL access to dbGaP, under project #1542: "Functional genomics of dopamine-related diseases". This work was supported by the U.S. National Institutes of Health grants DA021409, AA026663 (ZL), AA015512 and AA013522 (RLB).

References

1. Rehm J, Mathers C, Popova S, Thavorncharoensap M, Teerawattananon Y, Patra J. Global burden of disease and injury and economic cost attributable to alcohol use and alcohol-use disorders. *Lancet*. 2009;373(9682):2223-33. Epub 2009/06/30. doi: 10.1016/s0140-6736(09)60746-7. PubMed PMID: 19560604.
2. Bauer UE, Briss PA, Goodman RA, Bowman BA. Prevention of chronic disease in the 21st century: elimination of the leading preventable causes of premature death and disability in the USA. *Lancet*. 2014;384(9937):45-52. Epub 2014/07/06. doi: 10.1016/s0140-6736(14)60648-6. PubMed PMID: 24996589.
3. Forouzanfar MH, Alexander L, Anderson HR, Bachman VF, Biryukov S, Brauer M, et al. Global, regional, and national comparative risk assessment of 79 behavioural, environmental and occupational, and metabolic risks or clusters of risks in 188 countries, 1990-2013: a systematic analysis for the Global Burden of Disease Study 2013. *Lancet*. 2015;386(10010):2287-323. Epub 2015/09/15. doi: 10.1016/s0140-6736(15)00128-2. PubMed PMID: 26364544; PubMed Central PMCID: PMC4685753.
4. Manthey J, Shield KD, Rylett M, Hasan OSM, Probst C, Rehm J. Global alcohol exposure between 1990 and 2017 and forecasts until 2030: a modelling study. *Lancet*. 2019;393(10190):2493-502. Epub 2019/05/12. doi: 10.1016/s0140-6736(18)32744-2. PubMed PMID: 31076174.
5. Patel V, Chisholm D, Parikh R, Charlson FJ, Degenhardt L, Dua T, et al. Addressing the burden of mental, neurological, and substance use disorders: key messages from Disease Control Priorities, 3rd edition. *Lancet*. 2015. Epub 2015/10/12. doi: 10.1016/s0140-6736(15)00390-6. PubMed PMID: 26454360.
6. Global, regional, and national incidence, prevalence, and years lived with disability for 354 diseases and injuries for 195 countries and territories, 1990-2017: a systematic analysis for the Global Burden of Disease Study 2017. *Lancet*. 2018;392(10159):1789-858. Epub 2018/11/30.

- doi: 10.1016/s0140-6736(18)32279-7. PubMed PMID: 30496104; PubMed Central PMCID: PMC6227754.
7. Aldridge RW, Story A, Hwang SW, Nordentoft M, Luchenski SA, Hartwell G, et al. *Morbidity and mortality in homeless individuals, prisoners, sex workers, and individuals with substance use disorders in high-income countries: a systematic review and meta-analysis.* *Lancet.* 2018;391(10117):241-50. Epub 2017/11/16. doi: 10.1016/s0140-6736(17)31869-x. PubMed PMID: 29137869; PubMed Central PMCID: PMC6227754.
 8. *Global, regional, and national age-sex-specific mortality for 282 causes of death in 195 countries and territories, 1980-2017: a systematic analysis for the Global Burden of Disease Study 2017.* *Lancet.* 2018;392(10159):1736-88. Epub 2018/11/30. doi: 10.1016/s0140-6736(18)32203-7. PubMed PMID: 30496103; PubMed Central PMCID: PMC6227606.
 9. Zhou M, Wang H, Zeng X, Yin P, Zhu J, Chen W, et al. *Mortality, morbidity, and risk factors in China and its provinces, 1990-2017: a systematic analysis for the Global Burden of Disease Study 2017.* *Lancet.* 2019. Epub 2019/06/30. doi: 10.1016/s0140-6736(19)30427-1. PubMed PMID: 31248666.
 10. Goldman D, Oroszi G, Ducci F. *The genetics of addictions: uncovering the genes.* *Nature reviews Genetics.* 2005;6(7):521-32. Epub 2005/07/05. doi: 10.1038/nrg1635. PubMed PMID: 15995696.
 11. Zhao Y, Yu J, Zhao J, Chen X, Xiong N, Wang T, et al. *Intragenic Transcriptional cis-Antagonism Across SLC6A3.* *Molecular neurobiology.* 2018. Epub 2018/09/28. doi: 10.1007/s12035-018-1357-5. PubMed PMID: 30259411.
 12. Liu K, Yu J, Zhao J, Zhou Y, Xiong N, Xu J, et al. *(AZI2)3'UTR Is a New SLC6A3 Downregulator Associated with an Epistatic Protection Against Substance Use Disorders.* *Molecular neurobiology.* 2018;55(7):5611-22. Epub 2017/10/07. doi: 10.1007/s12035-017-0781-2. PubMed PMID: 28983843; PubMed Central PMCID: PMC6227606.
 13. Anderson CA, Pettersson FH, Clarke GM, Cardon LR, Morris AP, Zondervan KT. *Data quality control in genetic case-control association studies.* *Nature protocols.* 2010;5(9):1564-73. Epub 2010/11/19. doi: 10.1038/nprot.2010.116. PubMed PMID: 21085122; PubMed Central PMCID: PMC3025522.
 14. Bahi A, Dreyer JL. *No effect of sex on ethanol intake and preference after dopamine transporter (DAT) knockdown in adult mice.* *Psychopharmacology.* 2018. Epub 2018/12/13. doi: 10.1007/s00213-018-5144-9. PubMed PMID: 30539268.

Сведения об авторах

Carl Lin Z. — Laboratory of Psychiatric Neurogenomics at McLean Hospital, and Department of Psychiatry, Harvard Medical School, MA, USA

Hall F.S. — Department of Pharmacology and Experimental Therapeutics, College of Pharmacy and Pharmaceutical Sciences, University of Toledo, Toledo, OH, 43537 USA

Bell R.L. — Department of Psychiatry, Institute of Psychiatric Research, Indiana University School of Medicine, Indianapolis, IN, 46202, USA

Оптогенетические подходы к анализу роли дофаминергической нейромедиации в развитии зависимости от алкоголя: от корреляций к механизмам

Будыгин Е.А.

Уэйк Форест Медицинский Центр, Уинстон-Салем, Северная Каролина, США

Резюме. Несмотря на многолетнее изучение роли дофаминергических механизмов в процессе формирования алкогольной зависимости, полученные доказательства являются косвенными и корреляционными по своей сущности. Благодаря последним технологическим достижениям, появилась возможность изучить причинно-следственную связь между нейрохимическими изменениями в отдельных мозговых структурах и аддиктивным поведением. В представленной работе мы использовали новейший оптогенетический подход для выявления роли дофаминергической нейромедиации в контроле мотивационного компонента потребления алкоголя.

Ключевые слова: Оптогенетика, дофамин, алкоголь, аддикция.

Optogenetic approaches for the analysis of the role of dopaminergic neurotransmission in the development of alcohol dependence: from correlations to mechanisms

Budygin E.A.

Wake Forest Medical Center, Winston-Salem, North Carolina, USA

Summary. Despite many years of work on dopaminergic mechanisms of alcohol addiction, much of this evidence remains mostly correlative in nature. Fortunately, the latest technological advances have provided the opportunity to explore the causal role of neurochemical changes within brain regions involved in addictive behaviors. In this work using optogenetics, we have attempted to answer the question of how dopamine release dynamics control the motivational component of alcohol drinking behavior.

Keywords: Optogenetics, dopamine, alcohol, addiction.

Алкоголизм остаётся широко распространённым психическим заболеванием, приводящим к различным социально-экономическим проблемам в нашем обществе. К сожалению, современная фармакотерапия алкогольной зависимости недостаточна эффективна, а число используемых препаратов сильно ограничено. Одна из главных причин, лежащих в основе данной ситуации, является отсутствие полноценных знаний нейрохимических механизмов, отвечающих за развитие и дальнейшее прогрессирование патологической мотивации к потреблению алкоголя. Совершенно очевидно, что без понимания таких механизмов создание высокоэффективных лекарств крайне затруднено и существенно замедлено.

На сегодня хорошо известно, что алкоголь воздействует на многие нейромедиаторные системы мозга, такие как серотонинергическая, глутаматергическая, дофаминергическая и норадренергическая. В течение последних 20-ти лет наибольшее внимание сосредоточено на мезолимбической дофаминовой нейромедиации, которая существенно разбалансирована у пациентов с различными видами наркомании и алкоголизма.

Мезолимбическая система представлена телами дофаминергических нейронов, находящимися на уровне вентральной области покрышки и их аксональными окончаниями в прилежащем ядре, миндалине, гиппокампе и префронтальной коре

мозга. Электрическая стимуляция прилежащего ядра у пациентов с алкогольной зависимостью эффективно снижает потребление алкоголя. Тем не менее, вполне возможно, что данное воздействие, вызывающее выброс многочисленных нейротрансмиттеров в разных областях мозга, обеспечивает свой эффект с помощью не дофаминергических механизмов. Поэтому, несмотря на многочисленные данные, которые в большей степени несут корреляционный характер, принципиальные вопросы относительно роли дофамина в аддикции к алкоголю остаются не отвеченными.

Важно отметить, что до недавнего времени было невозможно проанализировать причинно-следственную роль конкретных нейротрансмиттерных систем в регуляции поведения, связанного с употреблением алкоголя. Однако современная оптогенетика предоставила средства для экспериментального контроля активации и ингибирования специфических нейронных субпопуляций в гетерогенных областях мозга с различными нейротрансмиттерными системами. Недавно было разработано несколько эффективных стратегий для встраивания опсинов в дофаминергические нейроны мозга трансгенных линий мышей и крыс. Мы создали новый вирусный комплекс, который может быть использован на обычных животных (не модифицированных генетически). С помощью этого метода экспрессия канального родопсина-2 (КР-2) происходит селективно на

дофаминовых клетках благодаря работе тирозин-гидроксилазного промотора, который встроен в вирусный вектор.

В нашем исследовании мы использовали данную стратегию для экспрессии КР-2 на дофаминовых нейронах в вентральной области покрышки крыс, пьющих 20 % раствор алкоголя в свободном доступе или 10 % алкоголь в оперантном тесте после 30 нажатий педали. Таким образом, мы смогли манипулировать дофаминовой трансмиссией, подавая генерируемые лазером световые импульсы через вживлённое оптоволокно в нужный отдел мозга во время сеансов потребления алкоголя. Результаты показали, что оптогенетическая активация дофаминовых нейронов может вызывать высвобождение нейромедиатора в различных режимах, зарегистрированных в мозге как в норме, так и в патологических состояниях. Кратковременная (1 с) высокочастотная (50 Гц) стимуляция вызывала фазические паттерны высвобождения дофамина, которые характеризовались относительно большим (~ 100 нМ) и кратковременным повышением концентрации внеклеточного дофамина в прилежащем ядре. Низкочастотная стимуляция (5 Гц) в течение более длительных периодов (50 с) индуцировала тонические паттерны выброса нейромедиатора с низкими (~ 40 нМ), но продолжительными подъёмами в его концентрации. Мы обнаружили, что оптогенетическое смещение дофаминовой передачи в тонический режим существенно снижает потребление этанола (на 30%, $p < 0.05$), но не воды при свободном доступе животных к растворам. В то же время фазический подъём в дофамине не вызывал достоверных изменений в количестве выпитого алкоголя в условиях данного эксперимента. Однако в оперантном тесте, позволяющем оценить мотивационные изменения, активация прилежащего ядра

с фазическими паттернами увеличивала количество нажатий на педаль для получения алкоголя (на 50%, $p < 0.05$), тогда как тонический режим вызывал существенное ингибирование этого поведения (на 85%, $p < 0.001$).

Данные результаты указывают на дифференцированную роль фазического и тонического дофамина в мотивационном поведении и последующем потреблении алкоголя. Наиболее важным открытием является выявление специфической дофаминовой динамики в пределах отдельной нейрональной цепи, которая позволяет снижать как мотивацию, так и непосредственное потребление алкоголя. Тот факт, что мотивационное поведение может усиливаться или подавляться в зависимости от паттернов дофаминовой трансмиссии в прилежащем ядре, указывает на принципиальное значение дофаминового механизма в развитии алкогольной аддикции.

Полученные данные подтверждают ранее предложенную гипотезу Грэйса, согласно которой именно нарушение баланса между тоническим и фазическим выбросом мезолимбического дофамина приводит к возникновению патологической зависимости от наркотических препаратов и алкоголя. Представленные нами доказательства должны иметь существенное клиническое значение, указывая новую фармакологическую стратегию лечения аддикционных состояний. Такая стратегия должна быть направлена преимущественно на нормализацию пресинаптической регуляции высвобождения дофамина вместо воздействия на постсинаптическое звено нейромедиации. Поиск препарата эффективно снижающего фазический дофаминовый выброс и / или повышающий тоническую активность в прилежащем ядре уже ведётся в моей лаборатории.

Сведения об авторах

Будыгин Евгений Александрович — кандидат биологических наук, профессор департамента Нейробиологии и Анатомии. Уэйк Форест Медицинский Центр, Уинстон-Салем, Северная Каролина, США. E-mail: ebudygin@wakehealth.edu

Этические аспекты проведения геномных исследований в психиатрии

Семенова Н.В.

Национальный медицинский исследовательский центр психиатрии и неврологии имени В.М. Бехтерева

Резюме. В условиях сложности и неразрешенности ряда методологических вопросов, касающихся этики и защиты прав пациента с психическими расстройствами, этико-правовое регулирование геномных исследований у этой категории пациентов представляет собой специфическую междисциплинарную проблему, в решении которой необходимо объединение компетенций юристов, специалистов в области медицинской этики, психиатров, генетиков, медицинских психологов, специалистов по био-банкингу.

Ключевые слова: геномные исследования, психогенетика, психические расстройства, этика геномных исследований, уязвимые пациенты, информированное согласие.

Ethical aspects for genomic research in psychiatry

Semenova N.V.

V.M. Bekhterev National Research Medical Centre for Psychiatry and Neurology

Summary. The genomic research is one of the most dynamically developing fields both in the worldwide and in Russia. Currently, the genetic approaches in psychiatry are used to solve the practical and scientific problems related to medical genetic counseling, identification of the genetic factors associated with characteristics of metabolism of medicines or development of their side effects, as well as to develop the new approaches to classification of psychiatric disorders. Given the complexity and the unresolved nature of the several methodological issues related to ethics and protection of the rights of patients with mental disorders, the legal regulation of genomic research in this category of patients is a specific interdisciplinary challenge which solution requires combining of the competencies of lawyers, medical ethics specialists, psychiatrists, psychologists, geneticists.

Keywords: Genomic research, psychogenetics, mental disorders, ethics of genomic research, vulnerable patients, informed consent

Отрасль геномных исследований является одной из наиболее динамично развивающихся как в мире, так и в России. В настоящее время генетические подходы в психиатрии используются для решения как практических, так и научных проблем, имеющих отношение к изучению генетических основ этиологии и патогенеза психических заболеваний, повышению эффективности их профилактики и терапии, выявлению генетических и фармакогенетических факторов, связанных с особенностями метаболизма лекарственных препаратов и их эффектами, развитием побочных эффектов при их приеме, а также при разработке новых подходов к систематике психических расстройств. Важнейшим инструментом проведения широкомасштабных геномных исследований является создание биобанков (биобанкинг) — современных автоматизированных систем по сбору, хранению и систематизации биологических образцов и разнообразных, в том числе генетических и персональных данных.

Проведение геномных исследований в психиатрии требует особого внимания к соблюдению правовых и этических норм, поскольку острота и специфика этических проблем обусловлена рядом особенностей как со стороны клиники психического заболевания, так и со стороны нормативно-правового регулирования оказания психиатрической помощи [1].

Пациенты с психиатрической патологией относятся к так называемому уязвимому контингенту. У них нарушены привычные нормы взаимодействия с социальным окружением. Деформации в социальных взаимоотношениях влекут за собой юридическую и этическую коллизию между необходимостью соблюдения автономии пациента и ограничениями данной автономии вследствие нарушений поведения, вызванных болезненным процессом.

Среди признаков уязвимости основным является недостаточная компетентность субъектов («недееспособность» не в юридическом, а в психологическом смысле), которая вызывает затруднения в защите своих интересов и выражении согласия или несогласия. Необходимо учитывать, что для защиты собственных интересов такие люди могут вообще отказаться выразить согласие/несогласие (принимать решение), если добровольность даваемого согласия ставится под угрозу. При проведении геномных исследований с участием уязвимых контингентов должно обеспечиваться соблюдение специальных процедур, учитывающих факторы возрастной, интеллектуальной, психологической или социальной незрелости личности участника исследования [2].

Особую важность представляет данная проблема в ситуации, когда страдающий психическими расстройствами пациент не может в полной мере

осознавать значение своих действий или руководить ими, что юридически признано судом в форме решения о лишении пациента дееспособности. Помимо этого, часть пациентов могут еще не достичь совершеннолетия. В обоих случаях юридически значимые решения за пациента принимает иное лицо — его законный представитель, которым может быть как родственник пациента, так и медицинское учреждение. В результате дополнительно требуют анализа проблемы возможного конфликта интересов между пациентом и его законным представителем, а также проблема установления разных стандартов донесения информации до пациента и его законного представителя.

Ещё более усложняются правовые и этические проблемы в ситуации, когда психически больной пациент умирает. Допустимо ли в подобных случаях продолжать генетические исследования, в том числе на биоматериале, полученном уже после смерти? Ответа на данный вопрос на сегодня нет.

Согласно требованиям Надлежащей клинической практики (Good Clinical Practice; GCP), все научные исследования с участием человека, требуют обязательного информированного добровольного согласия (ИДС) от каждого участника исследования. Информированное согласие на генетические исследования представляет собой документ, содержащий информацию, часто сложную для понимания даже здоровыми людьми. Хорошо известно, что описание рисков исследования как обязательная часть ИДС, в случае ИДС на генетические исследования может вызывать у участников исследования с психиатрической патологией непонимание, неадекватную реакцию, различные эмоциональные переживания и, как следствие, — отказ пациента от подписания ИДС и невозможность включения в исследование. Этические аспекты ИДС, ключевые для генетики и геномики человека, в этом случае становятся базовыми и определяют успех исследования.

Большая часть исследований в области генетического тестирования проводится с использо-

ванием образцов тканей, полученных у человека, генеалогических, популяционных, медицинских и персональных данных, а также на основе обмена ими между различными лабораториями. Это, в той или иной степени, дает возможность идентифицировать лиц, являющихся источником образцов и данных, и ставит проблему общественного доверия деятельности «биологических банков». Активное использование биобанкинга как универсального и мощного инструмента геномных исследований предполагает включение в структуру ИДС информации о том, что генетические данные участника могут быть использованы в дальнейшем для разнообразных и плохо прогнозируемых на момент заполнения ИДС целей. Эта информация часто вызывает непонимание участника, что приводит к немедленному отказу от подписания ИДС. В особенности это касается разделов ИДС, касающихся хранения образцов, защиты данных и степени анонимности образцов, сообщения пациентам о результатах исследования (или индивидуальных тестов).

Таким образом, в настоящий момент структура, форма, правовые и этические основы ИДС для геномных исследований в области психических заболеваний не имеет четкой регламентации как в мире, так и в России. Разработка и верификация правовых и этических основ информированного согласия для проведения геномных исследований в области психических заболеваний актуальна и имеет высокую научно-практическую ценность. В условиях сложности и неопределенности ряда методологических вопросов, касающихся этики и защиты прав пациента с психическими расстройствами, эτικο-правовое регулирование геномных исследований у этой категории пациентов представляет собой специфическую междисциплинарную проблему, для решения которой необходимы консолидированные усилия юристов, специалистов в области медицинской этики, психиатрии, психологии, генетики, геномики и биобанкинга.

Литература / References

1. Психиатрия. Национальное руководство. Под ред. Ю.А. Александровского, Н.Г. Незнанова. 2-е издание, переработанное и дополненное. М.: ГЭОТАР-Медиа, 2018. [Psichiatriya. Nacional'noe rukovodstvo. Pod red. Yu.A. Aleksandrovskogo, N.G. Neznanova. 2-e izdanie, pererabotannoe i dopolnennoe. M.: GEOTAR-Media, 2018. (In Russ.)]
2. Семенова Н.В., Янушко М.Г., Яковлева Ю.А. Этические проблемы информированного добровольного согласия у больных шизофренией в связи с особенностями их когнитивного функционирования. Обозрение психиатрии и медицинской психологии имени В.М. Бехтерева. 2018;4:108-116. [Semenova NV, Yanushko MG, Yakovleva Au. Ethical issues of the informed consent procedure in schizophrenia patients in view of cognitive dysfunction. Obozrenie psichiatrii i medicinskoj psihologii im. V.M. Bekhtereva. 2018;4:108-116. (In Russ.)] DOI: 10.31363/2313-70S3-2018-4-108-116.

Сведения об авторах

Семенова Наталия Владимировна — д.м.н., заместитель директора по научно-организационной работе ФГБУ «Национальный медицинский исследовательский центр психиатрии и неврологии им. В.М. Бехтерева» Минздрава России, Санкт-Петербург; E-mail: nvs@bekhterev.ru

Терапевтическая резистентность при депрессии с позиции генетики и фармакогенетики

Мазо Г.Э.^{1,3}, Рукавишников Г.В.¹, Кибитов А.О.^{1,2}

¹ФГБУ «Национальный медицинский исследовательский центр психиатрии и неврологии им. В.М. Бехтерева» Минздрава РФ

²ФГБУ «Национальный медицинский исследовательский центр психиатрии и наркологии им. В.П. Сербского» Минздрава РФ

³Российский национальный консорциум по психиатрической генетике

Резюме. Современные тенденции в развитии концепции терапевтически резистентных депрессий — попытки сужения весьма гетерогенной группы пациентов, которых рассматривают в ее рамках. Одним из наиболее стремительно развивающихся направлений в биологической парадигме ТРД являются генетические исследования, направленные на поиск биомаркеров прогноза терапевтического ответа при депрессии. Очевидно, что генетический риск ТР не исчерпывается комбинациями генетических вариантов генома, но имеет и фенотипические проявления на всех уровнях формирования фенотипа. По принципиальной возможности достижения ремиссионных состояний терапевтическая резистентность может быть разделена на относительную и абсолютную. В настоящее время можно говорить о том, что пациенты с относительной и абсолютной резистентностью представляют две биологически гетерогенные группы, выделение которых требует разработки специальных лабораторных подходов, которые будут способствовать разработке персонализированного подхода к терапии.

Ключевые слова: депрессия, терапевтическая резистентность, фармакогенетика, фенотип.

Therapeutic resistance in depression from the genetics and pharmacogenetics point of view

Mazo G.E.¹, Rukavishnikov G.V.¹, Kibitov A.O.^{1,2}

¹Bekhterev National Medical Research Center for Psychiatry and Neurology, Saint-Petersburg, Russian Federation

²Serbsky National Medical Research Center on Psychiatry and Addictions, Moscow, Russian Federation

Summary. Current trends in the concept of therapeutically resistant depression (TRD) tend to narrow its very heterogeneous group of patients. One of the most rapidly developing areas in the biological paradigm of TRD is genetic research aimed at finding biomarkers for predicting the therapeutic response. Obviously, the genetic risks of TR are not limited to combinations of genome genetic variants, but it also has phenotypic manifestations at all levels of phenotype formation. According to the fundamental possibility of achieving remission states, therapeutic resistance can be divided into relative and absolute. At present, it can be said that patients with relative and absolute resistance represent two biologically heterogeneous groups, the isolation of which requires the development of special laboratory approaches that will contribute to the development of a personalized approach to therapy.

Keywords: depression, therapeutic resistance, pharmacogenetics, phenotype.

Концепцию терапевтически резистентных депрессий можно считать одной из наиболее противоречивых в психиатрии. Терапевтически резистентная депрессия (ТРД) не рассматривается в привычном для врачей формате, т.е. это не синдром, не диагноз. В современном понимании терапевтически резистентная депрессия — это констатация факта отсутствия ожидаемого ответа на адекватное фармакологическое вмешательство. Такой подход подразумевает четкую унификацию основных положений (длительность терапевтического курса, используемые дозы, подходы к оценке эффективности), которые не могут быть выбраны произвольно, а должны иметь строгое научное обоснование [3]. Именно поэтому концепция терапевтически резистентных депрессий весьма динамична. Ее ключевые параметры изменяются вслед за выводами очередных масштабных фармакологических исследований. Проведенное исследование STAR*D (Sequenced Treatment Alternatives to Relieve Depression) пока-

зало, что у двух третей пациентов с депрессивным расстройством терапия первым назначенным антидепрессантом оказывается неэффективной [14, 16], а 15–33% пациентов не отвечают на терапию при использовании множественных адекватных терапевтических курсов [6].

Современные тенденции в развитии концепции терапевтически резистентных депрессий — попытки сужения весьма гетерогенной группы пациентов, которых рассматривают в ее рамках. Такой подход позволяет выделить причины, ведущие к формированию терапевтической резистентности у пациентов с депрессивным расстройством, а, следовательно, приблизиться к пониманию ее нейробиологической сущности [2].

Попытки выделения специфических психопатологических конструктов, определяющих развитие терапевтической резистентности при депрессии, привели к заключению, что любое депрессивное состояние, вне зависимости от клиниче-

ских характеристик может проявлять резистентность к терапии.

Терапевтическая парадигма, наиболее широко представленная в научной литературе, базируется на стадийных методах оценки терапевтической резистентности при депрессии. Анализ многочисленных проведенных исследований свидетельствуют о возможности утверждать, что отсутствие эффекта на один антидепрессант при условии адекватного курса терапии, может уже свидетельствовать о ТРД [24]. Это подтверждают результаты, полученные на основе использования пошаговой регрессионной модели Кокса, о выделении отсутствия положительного эффекта на первый назначенный антидепрессант как независимого фактора риска ТРД (OR 1=1.6 [1.1–2.5], $p < 0.019$) [25].

Только у 15–33% пациентов, не отвечающих на психофармакотерапию, оказывается эффективным применение методов преодоления резистентности, таких как ТМС [20]. При этом, недолгосрочность терапевтического ответа и эксацербация депрессивных проявлений свидетельствуют об ограниченных возможностях этих пациентов в формировании ремиссионных состояний.

Кроме того, как один из предикторов формирования ТРД выделяется неполная ремиссия при лечении предыдущих эпизодов депрессии (OR = 10.4 [6.84–15.9], $p < 0.001$) [10]. Остаточная симптоматика может рассматриваться как активность болезненного процесса и, при условии применения адекватных терапевтических воздействий — это проявление уже имеющейся терапевтической резистентности. Таким образом, разработка терапевтической парадигмы ТРД дает возможность предположить, что существует группа пациентов, у которых отсутствие адекватного терапевтического ответа не зависит от характера, длительности и интенсивности терапевтического вмешательства. Причем, уже на ранних этапах заболевания (первый депрессивный эпизод) является невозможность формирования ремиссионных состояний. Анализ терапевтической парадигмы ТРД дает возможность предположить, что терапевтическая резистентность при депрессии представляет собой биологически детерминированный феномен, который формируется в результате многоуровневого взаимодействия специфических патофизиологических механизмов, и его существование не зависит от характера терапевтического воздействия [4].

Одним из наиболее стремительно развивающихся направлений в биологической парадигме ТРД являются генетические исследования, направленные на поиск биомаркеров прогноза терапевтического ответа при депрессии. Имеется выраженная межиндивидуальная вариабельность от пациента к пациенту как терапевтической эффективности АД, так и спектра, и степени выраженности их побочных эффектов [21]. Вариабельность не имеет связи с тяжестью и стажем заболевания, дозами и видами препаратов, что дает основания предполагать существенное влияние генетических факторов на эффективность и

переносимость фармакотерапии и их соотношение — баланс терапевтического и побочных эффектов, у конкретного индивидуума. Генетические причины вариабельности эффективности фармакотерапии могут быть проявлением клинической и генетической гетерогенности заболевания и (или) результатом фармакогенетического влияния: генетических различий в биологических системах: 1) отвечающих за биотрансформацию и биодоступность АД (фармакокинетику) и 2) определяющих эффект АД на его прямые и косвенные фармакологические мишени (фармакодинамику).

Современные технологии анализа биологических образцов человека, позволяют проводить поиск биомаркеров на всех уровнях функционирования биологических систем: от фармакогеномики и эпигеномики к транскриптомике и протетомике и далее до метаболомики и биоинформатики, с попытками выявления комплексных специфических «биосигнатур» или биологических «подписей», однако на сегодняшний день практически все результаты этих исследований в отношении ТРД остаются конфликтными и малоспецифичными [13].

Очевидно, что генетический риск ТР не исчерпывается комбинациями генетических вариантов генома-генотипом ТР, но имеет и фенотипические проявления на всех уровнях формирования фенотипа: на уровне продукта гена (ферменты, рецепторы, регуляторные факторы всех уровней, включая пептидные регуляторные системы и факторы транскрипции), на уровне микро- и макробиохимических систем, на уровне клетки (в частности, нейрона или глиальной клетки, если речь идет о ЦНС), на уровне клеточных систем, на уровне тканей и органов, и, наконец, на уровне организма и на уровне клинической симптоматики. Если в качестве основного параметра для выделения фенотипа ТРД считать ответ на терапию, то необходимо учитывать неоднородность данной когорты пациентов не по реакции на один или несколько антидепрессантов, а по принципиальной возможности достижения ремиссионных состояний. Здесь уместно вспомнить, что в одной из первых работ на эту тему терапевтическая резистентность была разделена на относительную и абсолютную [1]. Такой подход к оценке терапевтической резистентности был сделан на основании клинических наблюдений, но в то время не было возможности биологического понимания такого деления.

Относительная (фармакокинетическая) резистентность предполагает отсутствие терапевтического ответа на один антидепрессант, при этом использование другого препарата имеет терапевтический эффект. Начиная с появления классических трициклических антидепрессантов, обращали внимание на наследственную предрасположенность к ответу на определенную антидепрессивную терапию [5,19]. В 1990-х годах появились сообщения о дифференцированном ответе на определенные антидепрессанты у родственников: трициклический (ингибитор МАО) в семьях с де-

прессивным расстройством [18]; флувоксамин у 45 пар родственников, страдающих депрессией [12]. Исследования указывали на возможную генетическую предрасположенность, определяющую отсутствие эффекта определенных препаратов, но не раскрывали суть данного вопроса. С этой точки зрения больший интерес представляют генетические исследования, связанные с фармакокинетическими характеристиками.

Фармакокинетика связана с процессами абсорбции, распределения, метаболизма и элиминации, которые влияют на конечный эффект при использовании лекарственного препарата. Некоторые генетические полиморфизмы в ключевых регуляторных генах влияют на фармакокинетическую кинетику препаратов.

В настоящее время установлено приблизительно 50 ферментов в семействе цитохрома CYP, которые представляют собой белки, содержащие гем и участвующие в микросомальном окислении как эндогенных, так и экзогенных соединений. Из них изоэнзимы P450 II D6, P450 II C19, P450 III A4 и P450 IA2 играют важную роль в метаболизме антидепрессантов [26,27]. В настоящее время большинство исследований по фармакокинетике антидепрессантов сконцентрировано на роли цитохрома II D6, который катализирует реакции гидроксирования. Более 70 функционально различных аллелей были зарегистрированы для CYP II D6, более 15 из них кодируют неактивный фермент [7]. В соответствии с унаследованными CYP II D6 генными аллелями лицо, в зависимости от обмена веществ, может быть отнесено к группе медленного, среднего, быстрого, сверхбыстрого метаболизма [17]. Повышенный риск токсических реакций отмечается у лиц с медленным метаболизмом, в то время как при сверхбыстром метаболизме (дубликация функциональных аллелей гена) вследствие ускорения метаболизма лекарственного субстрата концентрация в плазме определенных препаратов может не достигать терапевтической, что, следовательно, может привести к формированию сниженной терапевтической эффективности. Но в метаболизме различных антидепрессантов и их активных метаболитов принимают участие различные изоферменты системы цитохромов, поэтому замена на препарат, метаболизирующийся при участии других (не имеющих у конкретного пациента мутации) цитохромов, вероятно, может привести к достижению терапевтического эффекта.

В случаях, если мутации наследуются по аутосомно-рецессивному типу, то их клиническая значимость проявляется у гомозигот. Вместе с тем, можно предположить, что и гетерозиготы имеют определенную функциональную недостаточность, которая, вероятно, не столь драматически отражается на метаболизме препарата и на результативности его применения. Вместе с тем у ряда пациентов, являющихся гетерозиготами, при определенных условиях (возраст, курение) метаболизм препаратов претерпевает изменения, которые проявляются в снижении эффективности терапии. Активность изоферментов

цитохромов может меняться в широких пределах при условии присоединения к терапии дополнительных средств, являющихся индукторами или ингибиторами. Наиболее подробно данные вопросы изучаются при оценке лекарственных взаимодействий и риска возникновения побочных эффектов. Но, возможно, те же механизмы играют немаловажную роль в эффективности применения комбинированной терапии антидепрессантами или аугментационных стратегий. Таким образом у пациентов с субоптимальным ответом на антидепрессант при добавлении дополнительной терапии, вероятно, терапевтический ответ может быть связан с оптимизацией фармакокинетических механизмов.

При анализе влияния фармакокинетических особенностей метаболизма антидепрессантов значение имеет Р-гликопротеин (ABCB1), кодируемый полиморфным геном MDR1). Он обеспечивает перенос многих веществ, таких как липиды, стероиды, пептиды, через мембрану клетки. Р-гликопротеин обнаруживается на апикальной мембране эпителиальных клеток кишечника, билиарной канальцевой мембране гепатоцитов и мембране эпителия проксимальных канальцев почек. В дополнение: он также обнаружен на мембранах эндотелиальных клеток, которые выстилают мелкие кровеносные капилляры и формируют гемато-энцефалический и гематотестикулярный барьер [8.9.28]. Было предположено, что Р-гликопротеин обуславливает резистентность опухолевых клеток к химиотерапии. Последующие исследования показали, что его влияние не ограничивается опухолевыми клетками, но также он защищает клетки организма от многих лекарств, действуя как насос для ксенобiotиков. Р-гликопротеин регулирует концентрацию психотропных препаратов в мозге и ограничивает их накопление через ГЭБ [22,23]. Эксперименты *in vitro* на мышцах показывают, что внутримозговая концентрация антидепрессанта также регулируется этой молекулой [11.29.30]. В результате этих исследований было сделано заключение, что биодоступность в ЦНС СИОЗС (циталопрама, сертралина и пароксетина), ТЦА (тримипрамина, amitриптилина, нортриптилина и доксепина) и СИОЗСН (венлафаксина) регулируется Р-гликопротеином, но это может не касаться флуоксетина, бупропиона или миртазапина.

С того времени как обнаружилось, что Р-гликопротеин регулирует доступ в мозг некоторых антидепрессантов, предполагается что функциональный полиморфизм этих генов влияет на внутримозговую концентрацию антидепрессанта. Большое количество научных статей описывает генные изменения Р-гликопротеина [15] и множество одиночных нуклеотидных полиморфизмов. Так, три нуклеотидных полиморфизма были связаны с изменением активности Р-гликопротеина, который ведет к различиям в концентрации препарата [15], что может влиять на эффективность терапии. Учитывая, что не все антидепрессанты являются субстратами Р-гликопротеина, при на-

личии определенных полиморфизмов гена MDR1, замена антидепрессанта может изменить терапевтический ответ.

Таким образом, относительная резистентность может определяться особенностями фармакокинетики препаратов у конкретного пациента. Возможно, с этих позиций ее можно рассматривать как селективную резистентность, или фармакокинетическую резистентность.

Абсолютная (генетическая) резистентность, вероятно, представляет собой сложный многоуровневый процесс, в котором базовыми являются механизмы адаптации. С точки зрения генетики депрессия является типичным многофакторным заболеванием, развитие которого определяется сложным взаимодействием множества генов (предрасположенность) и факторов внешней среды (триггеры). В доманифестной и продромальной фазах заболевания происходит постепенное снижение интенсивности адаптивных процессов и формирование серии стойких адапционных сдвигов, сопровождающихся изменениями метаболических, физиологических и структурных процессов, как на уровне клетки, так и на системном уровне. Манифест депрессии характеризует формирование новой патологической функциональной структуры (доминанты), которая имеет лимитирующую устойчивость (возможно, генетически детерминированную). Вероятно, этим объясняется хроническое рецидивирующее течение заболевания. С этих позиций терапевтическую резистентность можно рассматривать в качестве проявления устойчивости патологической функциональной системы, а любое терапевтическое воздействие — как патогенный (стрессорный)

фактор, потенциально влияющий на устойчивость функционирования сформированной патологической доминанты. Пациенты с низкой лимитирующей устойчивостью патологической функциональной системы хорошо реагируют на проводимую терапию. Напротив, при высокой устойчивости — формируется резистентность, вплоть до абсолютной.

Вероятно, процессы, лежащие в основе резистентности, можно назвать отрицательной (негативной) адаптацией. В них задействован тот же биологический механизм, который формирует адаптационные процессы. К ним относятся гормоны, цитокины, ОС, нейротрофины и т.д., взаимодействие которых представляет сложный многоуровневый процесс.

Для оценки генетически лимитированной устойчивости патологической функциональной системы при депрессии можно вычленить отдельные генетически контролируемые «блоки». К ним относятся нарушения на нейромедиаторном уровне; нейроэндокринные нарушения; нейропластичность и нейротрофины, анатомо-физиологические изменения; генетические факторы резистентности. Конечно, эти основные направления тесно связаны между собой и их разделение искусственно, наиболее перспективное направление — комплексная оценка [2].

Таким образом, пациенты с относительной и абсолютной резистентностью представляют две биологически гетерогенные группы, выделение которых требует разработку специальных лабораторных подходов, которые будут способствовать разработке персонализированного подхода к терапии.

Список литературы:

1. Вовин Р.Я., Аксёнова И.О., Затяжные депрессивные состояния. 1982; Л. Медицина. 187 с. [Vovin R.Я., Aksjonova I.O., Zatzzhnye depressivnye sostojanija. 1982; L. Medicina. 187 p. (In Russ.)]
2. Мазо Г.Э., Крижановский А.С. Специфический нейробиологический профиль терапевтически резистентной депрессии: pro et contra. Современная терапия психических расстройств. 2012; № 1:2-7. [Mazo G.Е., Kri-zhanovskij A.S. Specificheskij nejrobiologicheskij profil' terapevticheski rezistentnoj depressii: pro et contra. Sovremennaja terapija psihicheskikh rasstrojstv. 2012;1:2-7. (In Russ.)]
3. Мазо Г.Э., Незнанов Н.Г. Терапевтически резистентные депрессии. / Издание второе, дополненное. СПб.: Ладога; 2013. 372 с. [Mazo G.Е., Neznanov N.G. Terapevticheski rezistentnye depressii. / Izdanie второе, dopolnennoe. SPb.: Ladoga; 2013. 372 p. (In Russ.)]
4. Мазо Г.Э., Кибитов А.О., Рукавишников Г.В. и соавт. Терапевтическая резистентность при депрессии как объект междисциплинарного биомедицинского исследования. Ж. Социальная и клиническая психиатрия. 2017;27(4):70-81. [Mazo G.Е., Kibitov A.O., Rukavishnikov G.V. et al. Terapevticheskaja rezistentnost' pri depressii kak ob'ekt mezhdisciplinarnogo biomeditsinskogo issledovanija. Zh. Social'naja i klinicheskaja psihiatrija. 2017;27(4):70-81. (In Russ.)]
5. Angst J. A clinical analysis of the effects of tofranil in depression. Longitudinal and follow-up studies. Treatment of blood-relations. Psychopharmacologia. 1961;2:381-407.
6. Berlim M.T., Turecki G. What is the meaning of treatment resistant/refractory major depression (TRD)? A systematic review of current randomized trials. Eur. Neuropsychopharmacol. 2007b;17:696-707.
7. Bertilsson L., Dahl M. L., Dalen P. & Al-Shurbaji A. Molecular genetics of CYP2D6, clinical relevance with focus on psychotropic drugs. Br J Clin Pharmacol. 2002;53 (2):111-122.
8. Cordon-Cardo C., O'Brien J.P., Casals D. et al. Multidrug-resistance gene (P-glycoprotein) is expressed by endothelial cells at blood-brain barrier sites. Proc Natl Acad Sci U S A. 1989;86(2):695-698.
9. Cordon-Cardo C., O'Brien J. P., Boccia J. et al. Expression of the multidrug resistance gene prod-

- uct (P-glycoprotein) in human normal and tumor tissues. *J Histochem Cytochem.* 1990;38(9):1277–1287.
10. Dudek D., Rybakowski J.K., Siwek M. et al. Risk factors of treatment resistance in major depression: association with bipolarity. *J. Affect. Disord.* 2010;126:268–271.
 11. Ejsing T.B., Hasselstrom J. & Linnet K. The influence of P-glycoprotein on cerebral and hepatic concentrations of nortriptyline and its metabolites. *Drug Metabol Drug Interact.* 2006;21(3–4):139–162.
 12. Franchini L., Serretti A., Gasperini M. & Smeraldi E. Familial concordance of fluvoxamine response as a tool for differentiating mood disorder pedigrees. *J Psychiatr Res.* 1998;32(5):255–259.
 13. Gadad B.S., Jha M.K., Czysz A. et al. Peripheral biomarkers of major depression and antidepressant treatment response: Current knowledge and future outlooks. *J Affect Disord.* 2017;Jul 5. pii: S0165-0327(17):30671-7. doi: 10.1016/j.jad.2017.07.001.
 14. Gaynes B.N., Warden D., Trivedi M.H. et al. What did STAR*D teach us? Results from a large-scale, practical, clinical trial for patients with depression. *Psychiatr. Serv.* 2009;60:1439–1445.
 15. Hoffmeyer S., Burk O., von Richter O. et al. Functional polymorphisms of the human multidrug-resistance gene, multiple sequence variations and correlation of one allele with P-glycoprotein expression and activity in vivo. *Proc Natl Acad Sci U S A.* 2000;97(7):3473–3478.
 16. Jenkins E., Goldner E.M. Approaches to understanding and addressing treatment-resistant depression: a scoping review. *Depress. Res. Treat.* 2012; 469680.
 17. Nebert D.W., Dieter M.Z. The evolution of drug metabolism. *Pharmacology* 2000;61(3):124–135.
 18. O'Reilly R.L., Bogue L. & Singh S.M. Pharmacogenetic response to antidepressants in a multi-case family with affective disorder. *Biol Psychiatry.* 1994;36(7):467–471.
 19. Pare C.M., Rees L. & Sainsbury M.J. Differentiation of two genetically specific types of depression by the response to anti-depressants. 1962;2:1340–1343.
 20. Perera T., George M.S., Grammer G. et al. The clinical TMS society consensus review and treatment recommendations for TMS therapy for major depressive disorder. *Brain Stimul.* 2016;9:336–346.
 21. Pirmohamed M. Personalized pharmacogenomics: predicting efficacy and adverse drug reactions. *Annu Rev Genomics Hum Genet.* 2014;15:349–70. doi: 10.1146/annurev-genom-090413-025419.
 22. Schinkel A.H., Wagenaar E., Mol C.A. & van Deemter L. P-glycoprotein in the blood-brain barrier of mice influences the brain penetration and pharmacological activity of many drugs. *J Clin Invest.* 1996;97(11):2517–2524.
 23. Schinkel A.H. & Jonker J.W. Mammalian drug efflux transporters of the ATP binding cassette (ABC) family, an overview. *Adv Drug Deliv Rev.* 2003;55(1):3–29.
 24. Schosser A., Serretti A., Souery D. et al. European Group for the Study of Resistant Depression (GSRD)—where have we gone so far: review of clinical and genetic findings. *Eur. Neuropsychopharmacol.* 2012;22:453–468.
 25. Souery D., Oswald P., Massat I. et al. Group for the Study of Resistant Depression. Clinical factors associated with treatment resistance in major depression: results from a European Multicenter Study. *J. Clin. Psychiatry.* 2007;68(7):1062–1070.
 26. Staddon S., Arranz M. J., Mancama D. et al. Clinical applications of pharmacogenetics in psychiatry. *Psychopharmacology (Berl).* 2002;162(1):18–23.
 27. Steimer W., Muller B., Leucht S. & Kissling W. Pharmacogenetics, a new diagnostic tool in the management of antidepressive drug therapy. *Clin Chim Acta.* 2001;308(1–2):33–41.
 28. Thiebaut F., Tsuruo T., Hamada H. et al. Cellular localization of the multidrug-resistance gene product P-glycoprotein in normal human tissues. *Proc Natl Acad Sci USA.* 1987;84(21):7735–7738.
 29. Uhr M., Grauer M. T. & Holsboer F. Differential enhancement of antidepressant penetration into the brain in mice with *abcb1ab (mdr1ab)* P-glycoprotein gene disruption. *Biol Psychiatry.* 2003;54(8):840–846.
 30. Uhr M., Grauer M.T., Yassouridis A. & Ebinger M. Blood-brain barrier penetration and pharmacokinetics of amitriptyline and its metabolites in p-glycoprotein (*abcb1ab*) knock-out mice and controls. *J Psychiatr Res.* 2007;41(1–2):179–188.

Сведения об авторах

Мазо Галина Элевна — д.м.н., главный научный сотрудник, руководитель отделения эндокринологической психиатрии ФГБУ «Национальный медицинский исследовательский центр психиатрии и неврологии имени В.М. Бехтерева» Минздрава России, Россия, Санкт-Петербург. E-mail: galina-mazo@yandex.ru

Кибитов А.О. — д.м.н., руководитель лаборатории молекулярной генетики ФГБУ «Национальный медицинский исследовательский центр психиатрии и наркологии им. В.П.Сербского» Минздрава России; ведущий научный сотрудник отделения эндокринологической психиатрии, ФГБУ «Национальный медицинский исследовательский центр психиатрии и неврологии им. В.М. Бехтерева» Минздрава России, г. Санкт-Петербург, E-mail: druggen@mail.ru

Рукавишников Г.В. — к.м.н., научный сотрудник отделения эндокринологической психиатрии ФГБУ «Национальный медицинский исследовательский центр психиатрии и неврологии им. В.М. Бехтерева» Минздрава России, г. Санкт-Петербург, E-mail: grigory_v_r@mail.ru

Геномные механизмы патогенеза тревоги и депрессии на экспериментальных моделях

Калуев А.В.¹⁻⁶, Демин К.А.²⁻³, Волгин А.Д.²⁻³

¹Факультет фармацевтики Юго-Западного Университета, Чунцин, Китай

²Институт Трансляционной Биомедицины, Санкт-Петербургский Университет, Санкт-Петербург, Россия

³Институт экспериментальной медицины, ФГБУ «НМИЦ им. В. А. Алмазова» Минздрава России, Санкт-Петербург, Россия

⁴Уральский федеральный университет им. первого Президента России Б. Н. Ельцина, Екатеринбург, Россия

⁵Российский научный центр радиологии и хирургических технологий им. акад. А.М. Гранова Минздрава России, Санкт-Петербург, Россия

⁶ФГБНУ «Научно-исследовательский институт физиологии и фундаментальной медицины», Новосибирск, Россия

Резюме. Аффективные расстройства — в том числе тревога и депрессия — являются наиболее распространенными заболеваниями мозга человека. Стресс является наиболее частой причиной развития данных патологий человека, и часто также используется для создания их экспериментальных моделей на животных. Наряду с генетическими и средовыми факторами, важную роль в аффективном патогенезе играют геномные и эпигенетические процессы. Цель данного исследования — изучить экспрессию генов мозга мышей при хроническом 20-дневном социальном стрессе по методике проф. Н.Н. Кудрявцевой (ИЦГ) и экспериментально подтвердить гипотезу о генах-интеграторах в мозге, активность которых может специфически сопрягать тревожно-депрессивные механизмы патогенеза ЦНС. В докладе будут впервые представлены данные о существовании ряда генов, экспрессия которых в гиппокампе и коре динамически меняется при переходе стресса от «тревожной» (10 дней) в «депрессивную» фазу (20 дней), в том числе ряд цитокиновых и клеточных структурных генов, экспрессия которых специфически изменена только в «переходной» стадии (15 дней). Полученные сведения позволяют по-новому взглянуть на геномику тревожно-депрессивного патогенеза ЦНС, и могут быть трансляционно значимыми, в том числе — с точки зрения поиска новых мишеней для терапии тревоги и депрессии на основе генов-интеграторов патогенеза.

Ключевые слова: геномные ответы, стресс, экспериментальные модели, мыши, тревога и депрессия

Genomic mechanisms of anxiety and depression pathogenesis in experimental models

Kalueff A.V.¹⁻⁶, Demin K.A.²⁻³, Volgin A.D.

¹School of Pharmacy, Southwest University, Chongqing, China

²Institute of Translational Biomedicine, St. Petersburg State University, St. Petersburg, Russia

³Institute of Experimental Medicine, Scientific Research Center named after V.A. Almazov, Ministry of Healthcare of Russia, St. Petersburg, Russia

⁴Ural Federal University named after the First President of Russia B.N. Yeltsin, Yekaterinburg, Russia

⁵Acad. A.M. Granov Russian Scientific Center of Radiology and Surgical Technologies, Ministry of Healthcare of Russia, St. Petersburg, Russia

⁶Scientific Research Institute of Physiology and Fundamental Medicine, Novosibirsk, Russia

Summary. Affective disorders — including anxiety and depression — are the most prevalent human brain diseases. Stress is the most common cause of these human psychopathologies, and is also often used to develop their experimental models in animals. In addition to genetic and environmental factors, genomic and epigenetic processes play an important role in affective pathogenesis. The aim of the present study is to examine the expression of brain genes in mice in the chronic 20-day social stress model developed by Prof. N.N. Kudryavtseva (Institute of Cytology and Genetics) and to experimentally test the hypothesis on 'genes-integrators' whose brain activity can specifically *integrate* anxiety-depressive mechanisms. The report will for the first time provide data on the existence of several such putative brain genes whose expression in the hippocampus and cortex changes dynamically as stress transitions from the «anxiety» (10 days) to the «depressive» phase (20 days), including a number of cytokine and cellular structural genes whose expression is specifically altered only in the «transitional» stage (15 days). The findings provide a new perspective on the complex genomics of the anxiety-depressive pathogenesis of the CNS, and can be translationally significant, including in terms of finding new potential targets for the therapy of anxiety and depression based on such 'gene-integrators'.

Keywords: genomic responses, stress, experimental models, mice, anxiety and depression

Актуальность и цель исследования: Психические расстройства и понимание их нейрогенетических механизмов являются актуальными проблемами биомедицины. Ранее нами была сформулирована концепция (Kalueff et al., 2014) о возможности принципиально нового клас-

са генов (генов-интеграторов, *interlinking genes*) мозга, функция которых заключается в интеграции, но не непосредственно индукции, патогенеза. Цель данного исследования — экспериментально подтвердить гипотезу о генах-интеграторах, которые специфически регулируют сопряжение механизмов патогенеза ЦНС, и патогенетическая роль которых исключительно сводится к молекулярной интеграции (синхронизации, 'cross-talk') традиционных симптомообразующих патогенетических механизмов мозга.

Методы

Для обнаружения таких генов в экспериментальной модели на грызунах была использована методика проф. Н.Н. Кудрявцевой (ИЦГ СО РАН) по вызову хронического социального стресса у мышей линии C57BL/6. В работе был проведен сравнительный анализ поведенческих и геномных параметров при экспериментальной тревоге (10-й день моделирования), экспериментальной депрессии (день 20-й) и на переходной стадии от тревоги к депрессии (день 15-й). Модель хронического социального стресса была успешно применена к мышам C57BL/6 и проведенное поведенческое тестирование подтвердило наличие характерные для этой модели поведенческих отклонений в экспериментальных группах. Впоследствии был произведен забор образцов (частей мозга) префронтальной коры и гиппокампа в данных группах и произведено их мРНК секвенирование. По результатам мРНК секвенирования был произведен анализ дифференциальной экспрессии генов (для определения генов, экспрессия которых отличается у экспериментальных групп и контроля) с последующим созданием сетей молекулярных взаимодействий, для генов, экспрессия которых изменена уникально для каждой группы или их сочетания (например дифференциально экспрессируется на тревожной и переходной стадии одновременно), для изучения наличия функциональной насыщенности в созданных сетях. Также, на базе дифференциально экспрессируемых генов были созданы сети ко-экспрессии генов. Над обеими данными сетями в дальнейшем был проведен топологический анализ для выявления биологически критических генов и белков. Также был проведен анализ представленности функциональных групп генов, для определения функциональных групп, экспрессия которых отличается у данных образцов. Секвенирование образцов производилось на базе ЗАО «Геноаналитика» (Москва, Россия).

Результаты

В результате исследования экспрессии генов были получены следующие результаты. Для префронтальной коры, в тревожной группе было обнаружено 189 уникальных генов, увеличивших свою экспрессию, и 80 снизивших. Топологический анализ показал, что генами, влияние которых на сеть белок-белковых взаимодей-

ствий особенно велико среди статистически значимо изменивших свою экспрессию генов являются Map2k1, Itgav, Shc3, Col5a1, Robo2, Itga7, Ksr2, Phip, Ralgps2, Camk2d, Cdh1, Itih3, Ccl9, Chrm4, Grm2, Igf2, Oprk1, Sst, Tor4a. Для сети коэкспрессии данные гены: S100b, Mag, Atp6v1g2, Mog, Nefl, Cplx1, Atp2b2, Plp1, Sst, Hрca, Mobp, Olig1, Vamp1, Kcnj10, Gfap, Plppr4, Tmem88b, Kcnab2, Ugt8a, Frrs1l. Белками переходной группы, наиболее тесно связанными с депрессивными белками являются Flnb, Itgav, Prkca, Prickle2, Aqp4, Ptpz1, Stag1, Hipk1, Hipk2, Il6st, Ppm1l, Shc3, Ralgps2 и Nalcn. Для гиппокампа, в тревожной группе было обнаружено 420 уникальных для данной группы генов увеличивших свою экспрессию и 563 снизивших. В переходной группе было обнаружено 269 уникальных для данной группы генов увеличивших свою экспрессию и 200 снизивших. Также, было обнаружено 259 генов увеличивших свою экспрессию и 200 снизивших своего экспрессию одновременно в тревожной и переходной группах. Топологический анализ показал, что генами, влияние которых на сеть белок-белковых взаимодействий особенно велико среди статистически значимо изменивших свою экспрессию генов являются: Map2k2, Pak3, Pak2, Shc3, Braf, Rasal2, Jmjd1c, Wac, Ralgps2, Map2k6, Brsk1, Vav3, Plxn4, Igf1, Ttc14, Ngef, Erc6l2, Rsf1, Rps11, Pip4k2b, Rrp137a, Dok3, Rps13, Etv1, Frs2, Rps12, Dok6, Yeats2, Rpl38, Mllt3, Rpl37, Gucy1a2, Nufip2, Tgoln1, Mbn1l, Akt1s1, Adora1, Npy1r, Npy2r, Cnr1, а влияние которых велико на построенную сеть коэкспрессии: Syn1, Fbxl16, Grin1, Snph, March7, Tnks2, Adgrb2, Frrs1l, Plppr4, Prpf4b, Lingo1, Zfx, Jph4, Lrrtm2, Kcnab2, Zfp644, Sf3b1, Rbfox3, Sept2, Slc6a17, Ttc9b, Slitrk4, Grm5, Agap3, Lamp5, Kcnc2, Rgs7bp, Vgf, Myt1l, Rusc1, Scn8a, Plcb1, Tub, Tmem191c, Mapk8ip2, Ddn, Nat8l, Stx1b, Tmed7.

Заключение

Таким образом, у мышей линии C57BL/6 про помощи хронического социального стресса были смоделированы три различные патогенетические состояния — тревожное, депрессивное и уникальное «переходное» состояния. Они были охарактеризованы путем анализа геномных биомаркеров в мозге, выявив как уникальные, так и общие паттерны генной экспрессии между экспериментальными группами. Нами была выявлена уникальная группа генов-интеграторов, специфически активируемых только на переходной стадии (15-й день), и был произведен анализ трансляционной значимости этих уникальных генов-интеграторов (путем сравнения с имеющимися клиническими генетическими и молекулярными данными) с целью разработки новых трансляционных стратегий терапии стрессорных заболеваний ЦНС. В целом, полученные сведения позволяют по-новому взглянуть на сложную геномику тревожно-депрессивного патогенеза ЦНС, и могут быть трансляционно значимыми, в том числе — с точки зрения поиска новых мишеней для

терапии тревоги и депрессии на основе генов-интеграторов патогенеза.

Исследование было проведено при поддержке гранта РФФИ “Выявление принципиально нового класса генов, регулирующих функции мозга при стрессе” № 16-04-00851, а также стипендий Президента РФ и Ректора СПбГУ.

Сведения об авторах

Калуев Алан Валерьевич — профессор, PhD, E-mail: avkalueff@gmail.com

Демин Константин Андреевич — н.с., аспирант

Волгин Андрей Дмитриевич — н.с.

The International Consortium of Lithium Genetics (ConLiGen): Achievements and Collaborations

Heilbronner U., PhD

Institute of Psychiatric Phenomics and Genomics (IPPG), University Hospital, LMU Munich

Summary. Lithium is an indispensable tool of modern psychiatry. Although it is well-known that response to lithium is a familial trait, available research on pharmacogenetics regarding lithium treatment has, in the past, produced few reproducible results. The Consortium of Lithium Genetics (ConLiGen) was initiated by Thomas G. Schulze and Francis J. McMahon in 2008 to overcome these limitations. To date, researchers from 39 countries have joined the consortium, making it a truly international effort. A hallmark of the consortium is the use of an 11-point lithium response rating scale defined by Martin Alda and colleagues. The pooling of genotype data from over 2,500 patients phenotyped with this standardized response scale, have led to initial successes, which form the basis for further research.

Keywords: bipolar disorder; medication; collaboration, GWAS; response; ALDA scale; genomics.

Международный консорциум генетики лития (ConLiGen): достижения и сотрудничество

Хейлброннер У., к.м.н.

Институт психиатрической геномики и феномики, Университетский госпиталь, Мюнхенский университет Людвига-Максимилиана

Резюме. Литий является незаменимым инструментом современной психиатрии. Хотя общеизвестно, что ответ на терапию литием является наследуемой чертой, имеющиеся исследования фармакогенетики терапии лечения литием в прошлом дали мало воспроизводимых результатов. Консорциум генетики лития (ConLiGen) был создан Thomas G. Schulze и Francis J. McMahon в 2008 году для преодоления этих ограничений. В настоящее время исследователи из 39 стран присоединились к консорциуму, что делает его по-настоящему международным мероприятием. Отличительной чертой консорциума является использование 11-балльной шкалы ответа на терапию литием, сформированной Martin Alda и его коллегами. Объединение данных по генотипам более чем 2500 пациентов, фенотипированных при помощи этой стандартизированной шкалы ответов, привело к первоначальным успехам, которые формируют основу для дальнейших исследований.

Ключевые слова: биполярное расстройство, препараты, GWAS, терапевтический ответ, шкала ALDA, геномика.

Lithium has been successfully used to treat bipolar disorder for more than 50 years. Apart from its proven antimanic and prophylactic effects, there is also evidence that suggests an antisuicidal effect in affective disorders, making it an indispensable tool of modern psychiatry (Papiol, Schulze, & Alda, 2018). However, response to lithium is variable, with only about 30% of bipolar patients responding to treatment (Garnham et al., 2007). Although it is well-known that response to lithium is a familial trait (e.g. Grof et al., 2002), available research on pharmacogenetics regarding lithium treatment has, in the past, produced few reproducible results (see e.g. Pisanu, Heilbronner, & Squassina, 2018). To overcome this limitation, ConLiGen was initiated by Thomas G. Schulze and Francis J. McMahon at the National Institutes of Health, USA, based upon a meeting which took place at NIMH on May 6, 2008 (Schulze et al., 2010). ConLiGen aims to identify genetic determinants of response to lithium treatment in bipolar disorder, as well as genetic determinants of adverse events emerging during lithium treatment. To date, researchers from 39 countries have

joined the consortium, making it a truly international effort. As response phenotype for lithium treatment, ConLiGen has been using an 11-point rating scale defined by Martin Alda and colleagues (Grof et al., 2002). While an important goal of ConLiGen is to further study this response phenotype (Manchia et al., 2013; Scott et al., 2019), another focus is to facilitate well-powered genome-wide association studies (GWAS). In an initial effort (Hou, Heilbronner, et al., 2016), data from over 20 clinical centers have been pooled to perform an initial GWAS of more than 2,500 individuals in which lithium response had been measured. This study identified four SNPs associated with response to lithium. Furthermore, ConLiGen data has been used in several additional publications (Amare et al., 2018; Hou, Bergen, et al., 2016; Kalman et al., 2019; Reinbold et al., 2018). In the future ConLiGen's focus will be on expanding internationally, collecting more lithium response data and biomaterial to replicate previous findings. Also, another aim is more comprehensive phenotyping, to develop predictive models of lithium response.

References

1. Amare A.T., Schubert K.O., Hou L., Clark S.R., Papiol S., Heilbronner U., ... Baune B.T. Association of Polygenic Score for Schizophrenia and HLA Antigen and Inflammation Genes With Response to Lithium in Bipolar Affective Disorder: A Genome-Wide Association Study. *JAMA Psychiatry* 2018;75(1):65–74. <https://doi.org/10.1001/jamapsychiatry.2017.3433>
2. Garnham J., Munro A., Slaney C., Macdougall M., Passmore M., Duffy A., ... Alda M. Prophylactic treatment response in bipolar disorder: Results of a naturalistic observation study. *Journal of Affective Disorders*. 2007;104(1–3):185–190. <https://doi.org/10.1016/j.jad.2007.03.003>
3. Grof P., Duffy A., Cavazzoni P., Grof E., Garnham J., MacDougal, M., ... Alda M. Is response to prophylactic lithium a familial trait? *The Journal of Clinical Psychiatry*. 2002;63(10):942–947. <https://doi.org/10.4088/jcp.v63n1013>
4. Hou L., Bergen S.E., Akula N., Song J., Hultman C.M., Landén M., ... McMahon F.J. Genome-wide association study of 40,000 individuals identifies two novel loci associated with bipolar disorder. *Human Molecular Genetics*. 2016;25(15):3383–3394. <https://doi.org/10.1093/hmg/ddw181>
5. Hou L., Heilbronner U., Degenhardt F., Adli M., Akiyama K., Akula N., ... Schulze T.G. Genetic variants associated with response to lithium treatment in bipolar disorder: A genome-wide association study. *The Lancet*. 2016;387(10023):1085–1093. [https://doi.org/10.1016/S0140-6736\(16\)00143-4](https://doi.org/10.1016/S0140-6736(16)00143-4)
6. Kalman J.L., Papiol S., Forstner A.J., Heilbronner U., Degenhardt F., Strohmaier J., ... Schulze T. G. Investigating polygenic burden in age at disease onset in bipolar disorder: Findings from an international multicentric study. *Bipolar Disorders*. 2019;21(1):68–75. <https://doi.org/10.1111/bdi.12659>
7. Manchia M., Adli M., Akula N., Ardu R., Aubry J.-M., Backlund L., ... Alda M. Assessment of Response to Lithium Maintenance Treatment in Bipolar Disorder: A Consortium on Lithium Genetics (ConLiGen) Report. *PLoS ONE*. 2013;8(6):e65636. <https://doi.org/10.1371/journal.pone.0065636>
8. Papiol S., Schulze T.G., Alda M. Genetics of Lithium Response in Bipolar Disorder. *Pharmacopsychiatry*. 2018;51(5):206–211. <https://doi.org/10.1055/a-0590-4992>
9. Pisanu C., Heilbronner U., Squassina A. The Role of Pharmacogenomics in Bipolar Disorder: Moving Towards Precision Medicine. *Mol Diagn Ther*. 2018;22(4):409–420. <https://doi.org/10.1007/s40291-018-0335-y>
10. Reinbold C. S., Forstner A. J., Hecker J., Fullerton J. M., Hoffmann P., Hou L., ... Cichon S. Analysis of the Influence of microRNAs in Lithium Response in Bipolar Disorder. *Front Psychiatry*. 2018;9:207. <https://doi.org/10.3389/fpsy.2018.00207>
11. Schulze T.G., Alda M., Adli M., Akula N., Ardu R., Bui E.T., ... McMahon F.J. The International Consortium on Lithium Genetics (ConLiGen): An initiative by the NIMH and IGSLI to study the genetic basis of response to lithium treatment. *Neuropsychobiology*. 2010;62(1):72–78. <https://doi.org/10.1159/000314708>
12. Scott J., Etain B., Manchia M., Brichant-Petitjean C., Geoffroy P., Schulze T., ... ConLiGen collaborators. An examination of the quality and performance of the Alda scale for classifying lithium response phenotypes. *Bipolar Disorders*. 2019; <https://doi.org/10.1111/bdi.12829>

Сведения об авторах

Urs Heilbronner — PhD, Institute of Psychiatric Phenomics and Genomics (IPPG), University Hospital, LMU Munich

The PsyCourse Infrastructure as an Example for Longitudinal Research in Biological Psychiatry

Gryaznova A.

Institute of Psychiatric Phenomics and Genomics (IPPG), University Hospital, LMU Munich

Summary. Both genetic and environmental factors play a major role in the etiology of mental illnesses. Longitudinal studies collecting many phenotypes and biomaterials help to elucidate this complex interplay. PsyCourse is an observational longitudinal multi-center (19 centers) study of severe mental disorders conducted in Germany and Austria, that, to date, collected data from more than 1,500 patients and control individuals. Here, we give an overview of the key properties and, specifically, the infrastructure of the PsyCourse study. Beside the study protocol, we provide information on IT tools, data management, data protection, quality control, data analysis, and data sharing with collaborators. We also highlight the need for fundamental preparation.

Keywords: longitudinal study, schizophrenia, bipolar, psychosis, depression, data protection, data management.

Инфраструктура PsyCourse как пример лонгитудинального исследования в биологической психиатрии

Грязнова А.

Институт психиатрической геномики и феномики, Университетский госпиталь, Мюнхенский университет Людвиг-Максимилиана

Резюме. Генетические факторы и факторы окружающей среды играют важную роль в этиологии психических заболеваний. Лонгитудинальные исследования со сбором большого количества фенотипов и биоматериала помогают понять это сложное взаимодействие. PsyCourse — обсервационное продольное многоцентровое (19 центров) исследование тяжелых психических расстройств, проводимое в Германии и Австрии, которое на сегодняшний день включает данные более чем 1500 пациентов и контрольных лиц. В данной статье мы даем обзор ключевых свойств исследования PsyCourse и, в частности, его инфраструктуры. Помимо протокола исследования, мы предоставляем информацию об инструментах ИТ, управлении данными, защите данных, контроле качества, анализе данных и обмене данными с сотрудниками. Мы также подчеркиваем необходимость фундаментальной подготовки.

Ключевые слова: продольное исследование, шизофрения, биполярное расстройство, психоз, депрессия, защита данных, управление данными.

Background: To better understand and treat mental disorders, cross-sectional research is no longer enough. Consideration of both genetic and environmental factors in the disease course are crucial for the future of psychiatric research.

Properties of the PsyCourse study: Founded originally under the name “Klinische Forschergruppe 241” in 2011, PsyCourse is an observational longitudinal multi-center (19 centers) study conducted in Germany and Austria (Budde et al., 2019). For the PsyCourse study, both clinical (patients) and nonclinical (controls) participants are recruited. The interviewers are trained raters, the vast majority of whom were psychologists and psychiatrists. They are provided with instructions in written form for all instruments and each new interviewer is extensively trained in administering the phenotyping battery by an experienced interviewer.

Key Inclusion Criteria:

Clinical participants: Patients can be included in the study, if they meet both of the following criteria:

Adult (≥ 18 years)

ICD 10 life-time diagnosis of schizophrenia (F20.x), brief psychotic disorder (F23.x), schizo-affective

disorder (SZA; F25.x), bipolar disorder (F31.x), manic episode (F30.x), or recurrent major depression (reMDD; F33.x)

Corresponding DSM-IV diagnoses were confirmed after conducting the SCID Interview, which is part of the first study visit: schizophrenia (295.1/.2/.3/.6/.9), schizophreniform disorder (295.4), brief psychotic disorder (298.8), schizoaffective disorder (295.7), bipolar disorder (296.X [bipolar disorders incl. manic episode]) or recurrent major depression (296.3).

Nonclinical participants: Controls must meet all of the following inclusion criteria to be eligible for enrollment into the trial:

Adult (≥ 18 years)

Key Exclusion Criteria:

Clinical participants: Subjects must be excluded from the study if one of the following criteria applies:

Patient not able to give written informed consent

Patient without legal capacity who is unable to

understand the nature, scope, significance and consequences of the clinical trial (cognitive dysfunction)

The DSM-IV diagnosis ascertained through SCID interview differed from the aforementioned DSM-IV diagnostic categories

Patient is not proficient in the German language
Nonclinical participants: Control participants must be excluded from the study if:

They have ever been treated as inpatient for one of the investigated ICD-10 diagnoses

They are not proficient in the German language

Trial Procedures: Study participants are assessed at four points in time, in intervals of 6 months, hereafter referred to as study visits 1 (baseline), 2 (+6 months), 3 (+12 months), and 4 (+18 months). At each study visit, venous blood samples are collected, permitting extraction of biomaterials such as DNA, RNA, plasma and serum.

Measurements: Participants were phenotyped using a comprehensive battery including data on socio-demographics, psychopathology, cognition, and functioning assessed at each of four visits.

Data Protection and Data Management: Due to collection of sensitive phenotypic data and biomaterials, a data protection concept was developed (http://www.kfo241.de/materials/20120718_datenschutz-konzept.pdf). It includes an array of organizational measures such as pseudonymization to minimize the risk of participant identification and unauthorized transmission of personal data to third parties. Four different IT components have been established by the Department of Medical Informatics at the University Medical Center, Göttingen, Germany (Demiroglu et al., 2012):

The identity tool, responsible for storing the identifying data and for generating two different pseudonyms.

The administrative tool, for managing study organization, informed consent, and communication with the study participants (linked to the identity tool).

The phenotype database, containing information collected using rating scales, questionnaires, and cognitive tests. Data capturing is web-based, and can be carried out by each clinical center.

The biomaterial database for administering the collected biological samples, which are stored in freezers at a few locations.

The query tool, linking the phenotype database and the biomaterial database.

Quality Control: Quality management is carried out on several levels:

- Data collection:
- Phenotypic data: SOPs for recruitment, documentation and specific tests and rating scales
- Biomaterials: SOP for laboratory procedures
- Data entry:
- SOP for entering data into the phenotypic database
- Quality management: permanent monitoring of study centers, e.g. missing diagnosis, giving feedback on SCID interviews
- Database maintenance:
- Assessing the contents of databases: How many samples/individuals? How many individual diagnoses or biomaterial types? Are there cases without information?
- Data analysis:
- Versioned analysis dataset
- Codebook describing all variables in detail
- State-of-the-art analysis platform in a protected clinical IT environment

Open Science:

PsyCourse is open to collaboration with research scientists all over the world. If scientists are interested in PsyCourse data and want to perform data analysis, they must submit a proposal provided on the PsyCourse website, which is then evaluated by a PsyCourse scientist.

Preparation: Conducting a longitudinal study requires fundamental preparation. Relevant steps for successful implementation of the study are:

- Pilot Study
- Clear responsibilities
- Leading study center
- Study offices: coordination of appointments, documentation etc.
- Trained interviewers and their regular participation in rater trainings conducted by the leading study center
- Trained lab staff
- SOPs for each trial workflow
- Professional biobank for sample storage
- IT-system support, also in clinical centers

References

1. Budde M., Anderson-Schmidt H., Gade K., Reich-erkelenz D., Adorjan K., Kalman J.L., ... Heilbronner U. A longitudinal approach to biological psychiatric research: The PsyCourse study. *Am. J. Med. Genet. B Neuropsychiatr. Genet.* 2019;180(2):89–102. <https://doi.org/10.1002/ajmg.b.32639>
2. Demiroglu S. Y., Skowny D., Quade M., Schwanke J., Budde M., Gullatz V., ... Schulze T.G. Managing sensitive phenotypic data and biomaterial in large-scale collaborative psychiatric genetic research projects: Practical considerations. *Molecular Psychiatry.* 2012;17(12):1180–1185.

Многофакторные полигенные модели в персонифицированной психиатрии

Алфимова М.В.

ФГБНУ «Научный центр психического здоровья», Москва

Резюме. Одним из важнейших вызовов психиатрии в постгеномную эру является персонификация помощи на основе использования индивидуальной полногеномной информации. Многообещающим инструментом представляются прогностические многофакторные модели с применением полигенных баллов риска (PGRS). В статье обсуждается потенциал полностью полигенных моделей, в которых все предикторы представлены в виде PGRS соответствующих фенотипов, и моделей, в которых индивидуальная генетическая информация, заложенная в PGRS, дополнена эпигенетическими данными.

Ключевые слова: психическое расстройство, прогноз, полигенные баллы риска, многофакторные модели, эпигенетика, метилирование ДНК

Multivariate polygenic models in personalized psychiatry

Alfimova M.V.

Mental Health Research Center, Moscow

Summary. Personalizing patient care through the use of individual genome-wide information is one of the key challenges for psychiatry in the post-genomic era. Prognostic multivariate models incorporating polygenic risk scores (PGRS) seem to be a promising tool. The article discusses the potential of fully polygenic models, in which all predictors are represented as PGRS of the corresponding phenotypes, and models, in which the individual genetic information embedded in the PGRS is supplemented with epigenetic data.

Keywords: psychiatric disease, prognosis, polygenic risk scores, multivariate models, epigenetics, DNA methylation

Одним из важнейших вызовов медицине в постгеномную эру является создание методов прогноза и вмешательств, основанных на использовании полногеномной информации. Полногеномные ассоциативные исследования (GWAS) выявили генетические варианты, связанные с распространёнными психическими заболеваниями, и показали, что существенная часть наследуемости этих фенотипов объясняется полигенным компонентом, состоящим из многих тысяч однонуклеотидных замен с небольшими индивидуальными эффектами. Один из способов учесть общее влияние этих локусов на фенотип состоит в построении полигенных баллов риска (PGRS), объединяющих локусы с учетом силы связи каждого из них с заболеванием.

В контексте персонализированной медицины, PGRS — это форма, в которой индивидуальные генетические особенности могут быть использованы для прогноза клинических и адаптационно значимых фенотипов и выбора на этой основе оптимальных путей помощи больному. Строго говоря, многофакторная природа и существенный стохастический элемент в вариации черт человека означает, что точный индивидуальный прогноз невозможен даже при условии оценки всех генетических эффектов. Тем не менее, модели на основе полногеномных данных позволяют осуществлять тонкую, практически важную стратификацию пациентов с различными профилями риска, устойчивости или потребностей.

В 2018 г. журнал «Nature» констатировал, что подходы, связанные с PGRS, «взяли штурмом»

геномные исследования в области предсказательной медицины [8]. В опубликованном летом 2019 г. правительством Великобритании предварительном плане развития здравоохранения указывается на PGRS как на потенциально важный инструмент персонификации помощи больным и анонсируется масштабный проект его дальнейшего анализа с позиций доказательной практики [1]. Надежды на успех объясняются существенным увеличением выборок GWAS, что позволяет точнее оценивать небольшие эффекты отдельных локусов; совершенствованием методологии расчета PGRS; появлением, благодаря созданию национальных биобанков, GWAS для широкого набора фенотипов.

В настоящий момент, после волны «hope and hype» вокруг PGRS, растет число работ, в которых делается попытка реально оценить возможности PGRS и их слабые места. В частности, широко обсуждается применимость PGRS, основанных на современных GWAS, для прогноза в различных когортах. Уже известно, что предиктивная сила PGRS значительно варьирует не только в разных этнических популяциях, но также зависит от социально-демографических характеристик как выборки самого GWAS, так и когорты, в которой риск прогнозируется, что отчасти отражает ожидаемые генотип-средовые взаимодействия. Вторая важнейшая проблема состоит в том, что этиологическая важность генов ошибочно интерпретируется как их предиктивная способность. Между тем, оценка предиктивной способности требует перевода отношения шансов (OR) для групп

с высокими и низкими PGRS в параметры чувствительности и специфичности с учетом распространенности заболевания. При этом расчеты показывают — чтобы выявление лиц с максимальными баллами риска имело практический смысл для прогноза заболевания, OR должно составлять около 100, а это далеко от опубликованных к настоящему времени для психических расстройств значений [7].

Основной путь преодоления этих проблем — создание многофакторных моделей, в которых PGRS используется в комплексе с другими предикторами. Это согласуется с концепциями развития здравоохранения различных стран, включая РФ, в которых подчеркивается, что генетическую информацию нужно учитывать наряду с прочими установленными факторами риска. Исследования также показывают, что многофакторные модели лучше классифицируют больных и здоровых, чем модели, основанные только на PGRS болезни, или многофакторные модели без PGRS.

Наиболее полно преимущества PGRS могут быть реализованы с помощью многофакторных моделей, в которых все предикторы представлены в виде PGRS соответствующих фенотипов. Апробация таких моделей, проведенная на нескольких признаках, позволяет надеяться, что они найдут применение для персонализированных вмешательств. Эти модели могут восполнить информацию о преморбидных особенностях пациента и минимизируют проблему причинно-следственных связей между изучаемыми признаками. Например, нетрудоспособность больного шизофренией может быть как следствием, так и причиной снижения его когнитивного функционирования, и PGRS интеллекта могут оказаться более надежными показателями при оценке трудового потенциала пациента, чем результаты обследования в момент осуществления прогноза. Далее, чисто полигенные модели позволяют учитывать некоторые влияния среды. Так, PGRS пациента отчасти отражают факторы риска, которые ранее считались средовыми. Например, PGRS шизофрении пробанда коррелирует с возрастом отца на момент рождения [4]. Кроме того, поскольку родители обеспечивают потомство не только генотипом, но и средой, и эта среда отражает генетические особенности родителей (явление, называемое генетической средой, *genetic nurture*), мож-

но предположить, что включение PGRS родителей пробандов повысит прогностическую силу моделей. Уже показано, что PGRS образования матери улучшает предикцию социального успеха человека, основанную на его собственном образовательном PGRS [2]. Важно отметить и экономические преимущества чисто полигенных моделей, поскольку для них требуется лишь расчет дополнительных PGRS на основе уже имеющейся полногеномной информации.

Вторым направлением совершенствования инструментов оценки риска, основанных на PGRS, является пока редко обсуждаемая возможность включения в многофакторные модели эпигенетических данных. GWAS психических заболеваний выявили ассоциации преимущественно в некодирующих участках генома, что можно объяснить ролью этих участков в регуляции работы генов. Кроме того, сигналы GWAS и полногеномного анализа метилирования (MWAS) при психических расстройствах, как правило, лишь частично ко-локализованы. Таким образом, эпигенетические метки, такие, в частности, как метилирование ДНК, указывающие на актуальный статус работы гена и являющиеся отражением не только генетических, но и средовых влияний, могут дополнить индивидуальную генетическую информацию, которую несут PGRS. Форма введения эпигенетической информации в модели может быть различной. Так, возможен расчет полиметилового балла, включающего все регионы с дифференциальным метилированием у больных (*poly-methylation risk scores*, PMRS). Такие баллы уже существуют, например, для возраста и курения, но пока отсутствуют в психиатрии, хотя подходы к их расчетам обсуждаются [3] и по меньшей мере одна работа по апробации PMRS шизофрении представлена в виде препринта [9]. Возможно, достаточным окажется учет данных только об участках с энхансерной активностью или о единичных установленных метиломных маркерах фенотипа (см. например, [5,6]).

В целом многофакторные модели с применением PGRS представляются многообещающим инструментом персонализированной медицины, включая психиатрию, и требуют дальнейшего развития.

Исследование выполнено за счет гранта Российского научного фонда (проект №16-15-00056).

Литература / References

1. *Advancing our health: prevention in the 2020s — consultation document.* <https://www.gov.uk/government/consultations/advancing-our-health-prevention-in-the-2020s/advancing-our-health-prevention-in-the-2020s-consultation-document#references>. Accessed August 30, 2019.
2. Belsky DW, Domingue BW, Wedow R et al. Genetic analysis of social-class mobility in five longitudinal studies. *Proc Natl Acad Sci USA.* 2018;115:E7275-E7284. doi: 10.1073/pnas.1801238115
3. Hüls A, Czamara D. Methodological challenges in constructing DNA methylation risk scores. *Epigenetics.* 2019. doi: 10.1080/15592294.2019.1644879.
4. Krapohl E, Hannigan LJ, Pingault J-B et al. Widespread covariation of early environmental exposures and trait-associated polygenic variation. *Proc Natl Acad Sci USA.* 2017;114(44):11727-11732. doi: 10.1073/pnas.1707178114

5. Li P, Marshall L, Oh G, et al. Epigenetic dysregulation of enhancers in neurons is associated with Alzheimer's disease pathology and cognitive symptoms. *Nat Commun.* 2019;10(1):2246. doi:10.1038/s41467-019-10101-7
6. Pai S, Li P, Killinger B, et al. Differential methylation of enhancer at IGF2 is associated with abnormal dopamine synthesis in major psychosis. *Nat Commun.* 2019;10(1):2046. Published 2019 May 3. doi:10.1038/s41467-019-09786-7
7. Wald NJ, Old R. The illusion of polygenic disease risk prediction. *Genet Med.* 2019;21(8):1705-1707. doi: 10.1038/s41436-018-0418-5
8. Warren M. The approach to predictive medicine that is taking genomics research by storm. *Nature.* 2018;562(7726):181-183. doi: 10.1038/d41586-018-06956-3
9. Watkeys, OJ, Cohen-Woods S, Quidé Y et al. Derivation of Poly-Methylomic Profile Scores for Schizophrenia. *bioRxiv.* Preprint first posted online Apr. 12, 2019; doi: <http://dx.doi.org/10.1101/607309>.

Сведения об авторах

Алфимова Маргарита Валентиновна — доктор психологических наук, ведущий научный сотрудник ФГБНУ «Научный центр психического здоровья». E-mail: m.alfimova@gmail.com

Полногеномные ассоциативные исследования в суицидологии — анализ основных результатов

Розанов В.А.^{1,5}, Мазо Г.Э.^{2,5}, Кулемин Н.А.^{3,4}, Горбачев А.Ю.⁴, Касьянов Е.Д.²

¹ФГБОУ ВО «Санкт-Петербургский государственный университет», г. Санкт-Петербург, 199034 Россия

²ФГБУ «Национальный медицинский исследовательский центр психиатрии и неврологии им. В.М. Бехтерева» Минздрава России, г. Санкт-Петербург, 192019, Россия

³ФГБУ «Федеральный научно-клинический центр физико-химической медицины» ФМБА, 119435, г. Москва, Россия

⁴zenome.io.ltd, г. Москва, Россия

⁵Российский национальный консорциум по психиатрической генетике

Резюме. Изучение генетики суицидального поведения можно условно разделить на несколько этапов: 1) этап классических методов психогенетики; 2) этап поиска генов-кандидатов; и 3) этап поиска маркеров на основе широкогеномных ассоциаций (GWAS). Поиск ассоциаций с генами-кандидатами длительное время был посвящен основным нейромедиаторным системам мозга (система серотонина, катехоламинов, ГАМК, возбуждающих аминокислот и др.), и лишь в последние годы — генам системы стресс-реагирования и нейротрофинам. Широкогеномные исследования на основе чип-гибридизации обнаружили множество ассоциаций с генами, имеющими отношение к процессам развития и формирования нервной системы, нейропластичности, межклеточным взаимодействиям, клеточной адгезии и пролиферации, внутриклеточным сигнальным системам, и также к иммунным реакциям. Это подтверждает ценность моделей стресс-уязвимости и стресс-диатеза, в которых большое внимание уделяется ранним этапам развития мозга и сопутствующей им высокой нейропластичности, а также указывает на роль хронического воспаления и ассоциированных с ним нарушений психического здоровья. В то же время, GWAS в суицидологии редко подтверждают результаты друг друга, что может быть связано с различными приемами биоинформатики, различиями в описании фенотипов и дизайне исследования. Необходимы дальнейшие исследования по всем трем направлениям, с привлечением, в том числе, секвенирования нового поколения, в частности, полноэкзомного секвенирования.

Ключевые слова: самоубийство, суицидальное поведение, полногеномные ассоциативные исследования, гены, связанные с развитием нервной системы, стресс-уязвимость, нейропластичность.

Genome-wide association studies in suicidology — analysis of main results

Rozanov V.A.¹, Mazo G.E.², Kulemin N.A.^{3,4}, Gorbachev A.Yu.⁴, Kasyanov E.D.²

¹Saint-Petersburg State University, Saint-Petersburg, Russian Federation

²Bekhterev National Medical Research Center for Psychiatry and Neurology, Saint-Petersburg, Russian Federation

³Federal Research and Clinical Center of Physical-Chemical Medicine

⁴Zenome, Moscow, Russian Federation

Summary. Studies of suicide genetics can be divided into 3 periods: 1) period of classical methods of behavioral genetics; 2) candidate genes association studies, and 3) genome-wide association studies. The majority of studies using candidate genes strategy has been dedicated to main neurotransmitter systems (serotonine, catecholamines, GABA, excitatory aminoacids system, etc.) and in the last decade — to genes of the stress-reactivity system and neurotrophins. On the other hand among main GWAS findings are genes that are involved in neurodevelopment, neuroplasticity, cell adhesion and migration, proliferation and intracellular signaling, as well as immune system functions. We consider it a confirmation of the relevance of the stress-vulnerability models that imply key role of the early development and involvement of the neuroplasticity, as well as models that focus on stress as a systemic reaction of the organism in pathogenesis of suicidal behavior. It should be noted that findings of different GWAS studies most often do not coincide and in general produce rather heterogeneous picture. It may be due to differing bioinformatics approaches, phenotypes description differences and study design peculiarities. We consider that more research is needed in all three directions with involvement of NGS approaches, in particular whole-exome sequencing.

Key words: suicide, suicidal behavior, GWAS, neurodevelopmental genes, stress-vulnerability, neuroplasticity.

С эволюционно-этологической точки зрения суицидальное поведение часто рассматривается как особая форма поведения, присущая исключительно человеку и имеющая биологическую природу, и в чем-то напоминающая самоповреждающее поведение, присущее и человеку, и животным [5]. Завершенное самоубийство чаще

всего ассоциировано с психическим расстройством, однако встречается и вне психической патологии. Семейный характер суицида является основанием для поиска генетических факторов, лежащих в его основе и, возможно, перекрывающихся с маркерами психических расстройств [2, 4]. В последние десятилетия все чаще высказыва-

ется мысль, что генетические маркеры суицидального поведения (к которому относят суицид, суицидальные попытки и иногда — устойчивые суицидальные мысли и намерения) можно будет использовать для предикции суицидальности [3].

Исследования в области генетики суицидального поведения условно могут быть разделены на несколько этапов: 1) этап использования методов классической психогенетики (семейного, близнецового и метода приемных детей); 2) этап поиска ассоциаций с генами-кандидатами (association и linkage studies), и 3) этап широкогеномных ассоциативных исследований (GWAS). Каждый из этих этапов внес свой вклад в понимание генетики суицида, но оценки наследуемости суицидального поведения при использовании методов психогенетики (42-45%) значительно превышают полученные в процессе GWAS (2-5%) [1].

Нами проанализированы 16 опубликованных к настоящему моменту GWAS, в которых в качестве фенотипа выступает суицидальное поведение. Из них в 3-х учитываются суицидальные мысли, в 5-ти — суицидальная попытка, в 6-ти случаях и то и другое, и в 2-х работах — завершённый суицид. Все работы опубликованы в период с 2010 по 2019 г., по дизайну представляют собой тип «случай-контроль». Группы включают в себя от 69 случаев и 30 контролей (завершённый суицид) до более чем 6000 случаев и 40000 контролей (суицидальные попытки, популяционный уровень). В работах использованы чипы в основном фирмы Illumina, с набором полиморфизмов от ~300000 до ~2 млн, например, PsychChip, GeneChip® Mapping 50K Xba, Illumina Omni1-Quad Beadchip и аналогичные. По способу анализа получаемой информации используются три основных приема: 1) классический вариант “SNP by SNP”; 2) анализ с учетом гетерогенности СНП в пределах отдельных генов; и 3) оценка полигенного риска, а также использование обогащения по функциональному признаку, учет белок-белковых взаимодействий и сопоставление с референсными базами, включая базы PGC.

Исследования генов-кандидатов в основном касались нейромедиаторных систем (серотонинергическая и дофаминергическая системы, система ГАМК, другие системы), а также системы стресс-реагирования и системы нейротрофинов [1]. В то же время, находки, полученные в ходе GWAS, представлены широким набором полиморфизмов, имеющих отношение к процессам развития и формирования нервной системы, нейропластичности, межклеточным взаимодействиям, клеточной адгезии и пролиферации, внутриклеточным сигнальным системам, и также к иммунным реакциям. Мы полагаем, что это является подтверждением моделей стресс-уязвимости, которые рассматривают это явление как результат раннего развития [2, 4]. Ассоциации с генетическими маркерами, имеющими отношение к разным функциям организма, могут отражать вклад в уязвимость

самых разных систем, которые создают предпосылки к суицидальности либо деформируя процессы нейрогенеза, или путем компрометации метаболической и иммунной регуляции.

Анализ работ свидетельствует о целом комплексе проблем, связанных с GWAS в суицидологии. Для них характерна крайне низкая воспроизводимость результатов даже при условии близости описываемых фенотипов. Всего 4 гена повторялись в различных независимых исследованиях — *CTNNA3* (белок из семейства винкулина/альфа-катенина, участвует в межклеточных взаимодействиях), *NTRK2* (тирозин-протеинкиназа 2, рецептор нейротрофинов), *LSAMP* (мембранный протеин, ассоциированный с лимбической системой, молекула адгезии, участвует в развитии ЦНС) и *FOXN3* (forkhead/winged helix transcription factor family, предположительно участвует в устранении ошибок при транскрипции). Очень часто первоначальные находки в идентифицированной популяции не находят подтверждения на других популяциях. Велики различия в числе выявляемых ассоциаций в разных работах — от нуля до сотен генов. Можно предполагать, что это связано с различающимися биоинформатическими подходами. По мере усложнения статистических приемов (например, при оценке полигенного риска), а особенно при использовании дополнительных источников информации, отражающих функциональные взаимоотношения между генами и их продуктами (белок-белковые взаимодействия, анализ обогащения по функциональному признаку), число выявляемых маркеров растет.

Другие проблемные аспекты GWAS — это следование принципу «распространенные полиморфизмы — распространенные заболевания». В данном случае имеется в виду, что все rs на коммерческих чипах — это мутации, присущие большинству людей, и подразумевается, что распространенные заболевания обусловлены множественным вкладом таких наиболее часто встречающихся полиморфизмов. В то же время, суицид — это очень редкое явление (примерно 0,014% в среднем по всей человеческой популяции), в силу этого, вполне вероятно, искать нужно как раз редкие, а не распространенные мутации. Другие сложности и неопределенности связаны с взаимодействием генов между собой и с факторами среды. Для идентификации редких (но вполне вероятно — важных маркеров) нужны другие подходы, в частности, секвенирование всего экзона. Интерес представляет также анализ вариаций копий генов, отличающих лиц с суицидальным поведением. Необходимо продолжать исследования в области генетики суицида на всех трех направлениях, о которых шла речь выше, с привлечением самых современных методов, включая в секвенирование всего генома, анализ метилома, метаболома и даже микробиома, учитывая роль воспаления и нервного механизмов.

Список литературы

1. Розанов В.А., Кибитов А.О., Гайнетдинов Р.Р. и др. Современное состояние молекулярно-генетических исследований в суицидологии и новые возможности оценки риска суицида. *Суицидология*. 2019;10(1):3-20. [Rozanov V.A., Kibitov A.O., Gainetdinov R.R., Merinov A.V., Zotov P.V. Molecular genetics studies in suicidology and new opportunities of risk assessment. *Suicidology*. 2019;10(1):3-20. (In Russ).] doi.org/10.32878/suiciderus.19-10-01(34)-3-20.
2. Heeringen, van K., Mann J.J. The neurobiology of suicide. *The Lancet Psychiatry*. 2014;1(1):63-72. doi: 10.1016/S2215-0366(14)70220-2
3. Medeiros de A.V., Bezerra D.G., de Andrade T.G. et al. Genetic Polymorphisms Might Predict Suicide Attempts in Mental Disorder Patients: A Systematic Review And Meta-Analysis. *CNS Neurol Disord Drug Targets*. 2015;14(7):820-7.
4. Pandey G. N. Biological basis of suicide and suicidal behavior. *Bipolar Disorders*. 2013;15(5):524-541.
5. Preti A. Animal model and neurobiology of suicide // *Progress in Neuropsychopharmacology and Biological Psychiatry*. 2011;35:818-830.
6. Voracek, M., Loibl, L.M. Genetics of suicide: a systematic review of twin studies. *Wien Klin Wochenschr*. 2007;119:463-475.

Сведения об авторах

Розанов В.А. — д.м.н., проф., профессор кафедры психологии здоровья и отклоняющегося поведения, ф-т психологии, ФГБОУ ВО «Санкт-Петербургский государственный университет», г. Санкт-Петербург, E-mail: v.rozanov@spbu.ru.

Мазо Г.Э. — д.м.н., ученый секретарь, рук. отделения эндокринологической психиатрии, ФГБУ «Национальный медицинский исследовательский центр психиатрии и неврологии им. В.М. Бехтерева» Минздрава России, г. Санкт-Петербург, E-mail: galina-mazo@yandex.ru

Кулемин Н.А. — научный сотрудник, рук. группы анализа геномных данных человека, ФГБУ «Федеральный научно-клинический центр физико-химической медицины» ФМБА, г. Москва, соучредитель: zenome.io.ltd, г. Москва, Россия. E-mail: maveriksvao@gmail.com

Горбачев А.Ю. — генеральный директор ООО «Институт геномного анализа», соучредитель zenome.io.ltd, г. Москва, E-mail: alex@zenome.io

Касьянов Е.Д. — аспирант ФГБУ «Национальный медицинский исследовательский центр психиатрии и неврологии им. В.М. Бехтерева» Минздрава России, г. Санкт-Петербург, E-mail: ohkasyan@yandex.ru

Поиск генетических предикторов ответа на фармакотерапию налтрексоном при синдроме зависимости от опиоидов

Блохина Е.А.¹, Крупицкий Е.М.^{1,3,4}, Кибитов А.О.^{2,3,4}, Палаткин В.Я.¹, Ярославцева Т.С.¹, Вербицкая Е.В.¹, Звартау Э.Э.¹

¹ФГБОУ ВО ПСПбГМУ им. И.П. Павлова Минздрава России, Санкт-Петербург

²ФГБУ «НМИЦ ПН им. В.П. Сербского» Минздрава России, Москва

³ФГБУ «НМИЦ ПН им. В.М. Бехтерева» Минздрава России, Санкт-Петербург

⁴Российский национальный консорциум по психиатрической генетике

Резюме. Целью исследования являлась оценка влияния полиморфных вариантов генов опиоидной и дофаминовой систем на эффективность противорецидивной терапии опиоидной наркомании имплантируемой и пероральной лекарственными формами налтрексона. В анализ были включены данные 540 больных опиоидной наркоманией принявших участие в исследованиях эффективности: 1) имплантируемой и пероральной лекарственной формой налтрексона (n=306); 2) сочетанного применения пероральной формы налтрексона и гуанфацина (n=234). Генотипирование больных проводили по следующим вариантам полиморфизма генов: опиоидных рецепторов типов мю (OPRM1) и каппа (OPRK1), фермента катехол-орто-метил-трансферазы (COMT), дофаминовых рецепторов 2 (DRD2) и 4 (DRD4) подтипов, фермента дофамин-бета-гидроксилазы (DBH), белка — трансмембранного переносчика дофамина (SLC6A3, DAT1). Вне зависимости от вида противорецидивной терапии ряд полиморфных вариантов повышает риск рецидива зависимости: аллель L (2 повтора по 120 н.п.) DRD4120bp (p=0,05; OR(95% ДИ) = 3.3(1.1 — 10.1); аллель C DRD2NcoI (p=0,051 OR(95% ДИ) = 2,86 (1,09 — 7,52); генотип 9.9 DATVNTR40bp (p=0,04; RR(95%CI) = 1,4(1,3 — 1,5)); напротив, варианты гаплотипа (CC+CT)-(TT)) по генам (OPRK1- DRD2NcoI) повышают вероятность завершения программы лечения (p=0,004; OR(95% ДИ) = 7.4 (1.8 — 30.4)), анализ выживаемости Каплана-Мейера, p=0,016). Выявлен эффект аллеля T (2 повтора по 120 bp) локуса DRD4 521: носители аллеля T (генотипы TT и CT) имели достоверно больший шанс завершения лечения зависимости по сравнению с гомозиготами CC (p=0,039; ТКФ Отношение шансов OR(95%CI) = 3.7 (1.1 — 12.7). Имплантат налтрексона является высокоэффективным препаратом для лечения опиоидной наркомании, превосходящим по эффективности пероральный налтрексон, комбинацию перорального налтрексона с гуанфацином и плацебо. Показано совместное влияние генов дофаминовой и опиоидной систем на эффективность стабилизации ремиссии у больных опиоидной наркоманией. По результатам генотипирования возможно выявление высокорезистентных к терапии пациентов, что может повысить эффективность лечения.

Ключевые слова: зависимость от опиоидов, налтрексон, фармакогенетика, полиморфизм генов, дофамон.

Exploring genetic predictors of naltrexone treatment response in opioid use disorder

Blokhina E.A.¹, Krupitsky E.M.^{1,3}, Kibitov A.O.^{2,3}, Palatkin V.Ya.¹, Yaroslavtseva T.S.¹, Verbitskaya E.V.¹, Zvartau E.E.¹

¹Academician I.P. Pavlov First St. Petersburg State Medical University, Russia

²Serbsky Federal Medical Research Centre of Psychiatry and Narcology, Russia

³Bekhterev National Medical Research Center for Psychiatry and Neurology, Russia

Summary. Purpose: The present study was aimed to evaluate the effect of the opioid receptors genes and dopamine system genes polymorphisms on the treatment outcomes of opioid dependence with implantable and oral naltrexone in randomized double blinded double dummy placebo controlled clinical trial. Methods: 306 patients with opioid dependence were randomized in 3 treatment groups (102 ss in each). The first group received implantation of 1000 mg naltrexone every 2 months during the 6 months period + oral naltrexone placebo; the second group — placebo implant every 2 months + oral naltrexone (50mg/day), and the third group — placebo implant + oral naltrexone placebo. All enrolled participants provided blood sample at baseline for genetic analysis of polymorphisms in following genes: mu-opioid receptor (OPRM1), kappa-opioid receptor (OPRK1), catechol-O-methyltransferase (COMT), dopamine receptors types 2 (DRD2) and 4 (DRD4), dopamine-beta-hydroxylase, and dopamine transporter (DAT1). Results: Regardless of provided treatment several polymorphisms of tested genes were associated with high risk of relapse: allele L (2R) DRD4 120bp (p=0.05; OR(95% CI)=3.3(1.1-10.1)); allele C DRD2 NcoI (p=0.051 OR(95% CI) = 2,86 (1,09 — 7,52); genotype 9.9 DAT VNTR40bp (p=0,04; RR(95% CI) = 1,4(1,3 — 1,5)); on the contrary variants of polymorphisms (CC+CT)-(TT) of genes (OPRK1- DRD2NcoI) increased the chance to complete the treatment program (p=0,004; OR(95% CI) = 7.4 (1.8 — 30.4)), Kaplan-Meier survival analysis, p=0,016). The probability of completing treatment program by carriers of all these above mentioned variants of polymorphisms (OPRK1-

DRD2Ncol) was higher for oral naltrexone group ($p=0.016$), lower for double placebo group ($p=0.015$), but did not influence treatment outcomes in naltrexone-implant group. Conclusion: Naltrexone-implant is an effective medication for treatment of opioid dependence and its effectiveness exceeds oral naltrexone and placebo. The study showed joint influence of opioid receptor genes and genes of dopaminergic system on the treatment outcomes of opioid dependence. Genetic analysis is useful for determining potential responders to naltrexone treatment of opioid dependence.

Keywords: opiate dependence, naltrexone, pharmacogenetics, gene polymorphism, dopamine.

Введение: Налтрексон является конкурентным антагонистом мю-опиоидных рецепторов, который блокирует действие экзогенных опиоидов. Эффект одной таблетки (50 мг) длится от 24 до 36 часов, причем даже при длительном использовании данного препарата не развивается толерантность к его блокирующему действию [2]. Энтеральная лекарственная форма налтрексона является достаточно эффективным средством для стабилизации ремиссий при синдроме зависимости от опиоидов только при условии контроля приверженности терапии (комплаенса) родственниками больного [3,5,6], однако это далеко не всегда возможно, и, в общем случае, низкий комплаенс существенно ограничивает эффективность лечения.

Для улучшения результатов лечения синдрома зависимости от опиоидов перспективным может быть персонализация фармакотерапии и, в частности, выбор лекарственного препарата с учетом генетических особенностей больного. При изучении фармакогенетики налтрексона основное внимание было уделено вариантам генов мю-опиоидных рецепторов (OPRM1). David Oslin и коллеги [7] получили результаты, свидетельствующие о том, что аллель Asp40 гена Asn40Asp, кодирующего полиморфизм A118G является предиктором плохого ответа на терапию у больных с синдромом зависимости от алкоголя, получающих налтрексон по сравнению с группой плацебо.

Единственное исследование, направленное на изучение фармакогенетики налтрексона при опиоидной зависимости было проведено Al-Eitan и соавторами [1]. Целью данного исследования был поиск полиморфизмов гена OPRM1 влияющих на ответ на терапию пероральным налтрексоном. Были обнаружены статистически значимые различия в распределении пациентов по генотипу в подгруппах с хорошим, умеренным и плохим ответом на терапию. Наиболее выраженные различия по распределению были выявлены в отношении двух генотипов rs6912029 [G-172T] и rs12205732 [G-1510A] ($P=0.05$, точный тест Фишера). Таким образом, впервые была показана ассоциация между полиморфизмом гена OPRM1 G-172T и G-1510A и ответом на лечение при синдроме зависимости от опиоидов. Данные генотипы чаще встречались у больных нон-респондеров в отношении терапии налтрексоном. Тем не менее, существующие на сегодняшний день данные не позволяют ответить на вопрос, возможно ли использование генетического подхода для улучшения результатов лечения больных с опиоидной зависимостью налтрексоном [8].

Цель: Целью исследования являлась оценка влияния полиморфных вариантов генов опиоидной и дофаминовой нейромедиаторных систем на эффективность противорецидивной терапии опиоидной зависимости имплантируемой и энтеральной лекарственными формами налтрексона.

Методы: Было проведено двойное слепое рандомизированное с двойной маскировкой 6-месячное клиническое исследование, в котором больные с синдромом зависимости от опиоидов получали фармакотерапию в соответствии с исследуемой группой: 1) имплантация 1000 мг налтрексона 1 раз в 2 месяца + перорально плацебо налтрексона (НИ+ОП), 2) имплантация плацебо 1 раз в 2 месяца + перорально налтрексон (ПИ+ОН), или 3) имплантация плацебо 1 раз в 2 месяца + перорально плацебо налтрексона (ПИ+ОП). На протяжении 6-месячного периода больные должны были приходить в клинику 1 раз в 2 недели для получения фармакотерапии, психологического консультирования, контроля мочи на наркотики, контроля приема пероральных лекарственных форм по рибофлавинову в моче, регистрации побочных эффектов и проведения психометрических оценок [4].

Генотипирование проводили методом полимеразной цепной реакции (ПЦР) с электрофоретической детекцией, аллель-специфической ПЦР, анализом полиморфизма длин рестрикционных фрагментов (PDRF) с использованием эндонуклеаз рестрикции (СИБЭНЗИМ, Россия). Генотипирование больных проводили по следующим вариантам полиморфизма генов: опиоидных рецепторов типов мю (OPRM1) и каппа (OPRK1), фермента катехол-орто-метил-трансферазы (COMT), дофаминовых рецепторов 2 (DRD2) и 4 (DRD4) подтипов, фермента дофамин-бета-гидроксилазы (DBH), белка- трансмембранного переносчика дофамина (SLC6A3, DAT1).

Анализ данных проводился с помощью статистического пакета SAS 9.3. Для оценки значимости различий количественных показателей (демографические и основные клинические показатели) использовали дисперсионный анализ (ANOVA) с критерием Тьюки для множественных апостериорных сравнений. Для проведения генетического анализа не зависимо от группы терапии по исходам клинического исследования были выделены две подгруппы больных: группа «Рецидив» — больные, у которых в ходе исследования произошел рецидив зависимости и группа «Завершившие» — больные, которые закончили исследование (программу лечения) без рецидива. Связь исходов и отдельных полиморфных вариантов ге-

нов оценивалась как по группам терапии, так и не зависимо от них.

Различия в длительности удержания в программе лечения (т.е. в ремиссии) у носителей различных полиморфных вариантов генов и их сочетаний проводили с помощью анализа выживаемости Каплана-Мейера. Значимость различий кривых выживаемости оценивали с помощью Лог-ранкового критерия и критерия Вилкоксона.

Результаты: Был выявлен ряд полиморфных вариантов, у больных носителей которых выше риск рецидива опиоидной зависимости не зависимо от вида фармакотерапии. Это, в частности, носители аллеля L (2 повтора по 120 н.п.) гена дофамина рецептора 4 типа DRD4120bp ($p=0,05$; OR(95% ДИ) = 3.3(1.1 — 10.1); носители аллеля C гена дофамина рецептора 2 типа DRD2NcoI ($p=0,051$ OR(95% ДИ)=2,86 (1,09–7,52); генотипа 9.9 гена белка- трансмембранного переносчика дофамина DATVNTR40bp ($p=0,04$; OR (95% ДИ) = 1,4 (1,3 — 1,5)). Напротив, сочетания генетических вариантов по генам каппа-опиоидного рецептора OPRK1 и дофамина рецептора 2 типа DRD2NcoI (варианты гаплотипа (CC+CT)-(TT)) повышают вероятность завершения программы лечения ($p=0,004$; OR (95% ДИ) = 7.4 (1.8-30.4)), анализ выживаемости Каплана-Мейера, $p=0,016$).

В зависимости от проводимого лечения был выявлен эффект полиморфизмов генов каппа-

опиоидного рецептора OPRK1 и дофамина рецептора 2 типа DRD2NcoI. Так в группе больных, получавших энтеральный налтрексон среди носителей аллеля C (генотипы CC и CT) гена OPRK1, гомозиготы TT по локусу DRD2NcoI имели более высокую вероятность завершения программы лечения по сравнению с носителями аллеля C (CC и CT) ($p=0,016$). В группе плацебо эффект этого сочетания полиморфизмов двух генов на удержание больных в ремиссии был обратным ($p=0,015$) и отсутствовал в группе с имплантатом налтрексона ($p=0,33$).

Выводы: По результатам проведенного исследования можно говорить о совместном влиянии генов дофамина и опиоидной систем на эффективность стабилизации ремиссии налтрексоном у больных с СЗО. Полиморфные варианты генов дофамина и нейромедиаторной системы могут определять эффективность терапии опиоидной наркомании налтрексоном не зависимо от лекарственной формы препарата. Применение депозитной формы налтрексона позволяет нивелировать генетическое влияние на удержание в программе терапии. По результатам генотипирования возможно прогнозирование ответа больных с опиоидной зависимостью на терапию, а предварительное проведение генотипирования перед назначением препарата может повысить эффективность лечения.

Список литературы / References

1. Al-Eitan L.N., Jaradat S.A., Su S.Y., Tay G.K., Hulse G.K. Mu opioid receptor (OPRM1) as a predictor of treatment outcome in opiate-dependent individuals of Arab descent. *Pharmgenomics Pers Med.* 2012; 5: 99-111. doi: 10.2147/PGPM.S33351.
2. Kleber H., Kosten T., Gaspari J. Non-tolerance to opioid antagonism of naltrexone. *Biological Psychiatry.* 1985; 20: 66-72. doi: 10.1016/0006-3223(85)90136-2
3. Krupitsky E., Zvartau E., Blokhina E., Verbitskaya E., Tsoy M., Wahlgren V., Burakov A., Masalov D., Romanova T.N., Palatkin V., Tyurina A., Yaroslavtseva T., Sinha R., Kosten T.R. Naltrexone with or without guanfacine for preventing relapse to opiate addiction in St.-Petersburg, Russia. *Drug Alcohol Depend.* 2013; 132(3): 674-80. doi: 10.1016/j.drugalcdep.2013.04.021
4. Krupitsky E., Zvartau E., Blokhina E., Verbitskaya E., Wahlgren V., Tsoy-Podosenin V., Bushara N., Burakov A., Masalov D., Romanova T., Tyurina A., Palatkin V., Slavina T., Pecoraro A., Woody G.E. Randomized trial of long-acting sustained-release naltrexone implant vs oral naltrexone or placebo for preventing relapse to opioid dependence. *Archives General Psychiatry.* 2012, 69(9): 973-981. doi: 10.1001/archgenpsychiatry.2012.1a.
5. Krupitsky E.M., Zvartau E.E., Masalov D.V., Tsoy M.V., Burakov A.M., Egorova V.Y., Didenko T.Y., Romanova T.N., Ivanova E.B., Bespalov A.Y., Verbitskaya E.V., Neznanov N.G., Grinenko A.Y., O'Brien C.P., Woody G.E. Naltrexone for heroin dependence treatment in St. Petersburg, Russia. *J Subst Abuse Treatment.* 2004; 26: 285-294. doi: 10.1016/j.jsat.2004.02.002
6. Krupitsky E.M., Zvartau E.E., Masalov D.V., Tsoy M.V., Burakov A.M., Egorova V.Y., Didenko T.Y., Romanova T.N., Ivanova E.B., Bespalov A.Y., Verbitskaya E.V., Neznanov N.G., Grinenko A.Y., O'Brien C.P., Woody G.E. Naltrexone with or without fluoxetine for preventing relapse to heroin addiction in St. Petersburg, Russia. *J Subst Abuse Treat.* 2006; 31: 319-328. doi: 10.1016/j.jsat.2006.05.005
7. Oslin D.W., Berrettini W., Kranzler H.R., Pettinati H., Gelernter J., Volpicelli J.R., O'Brien C.P. A functional polymorphism of the mu-opioid receptor gene is associated with naltrexone response in alcohol-dependent patients. *Neuropsychopharmacology.* 2003; 28(8): 1546-1552. doi: 10.1038/sj.npp.1300219
8. Pal R., Mendelson J.E., Flower K., Garrison K., Yount G., Coyle J.R., Galloway G.P. Impact of prospectively determined A118G polymorphism on treatment response to injectable naltrexone among methamphetamine-dependent patients: an open-label, pilot study. *J Addict Med.* 2015; 9(2): 130-135. doi: 10.1097/ADM.0000000000000107

Сведения об авторах

Блохина Елена Андреевна — к.м.н., вед.н.с. лаборатории клинической фармакологии аддиктивных состояний Института фармакологии им. А.В.Вальдмана, ПСПбГМУ им. И.П.Павлова, С.-Петербург, e-mail: blokhinaelena@gmail.com

Крупницкий Евгений Михайлович — д.м.н., профессор, заместитель директора по научной работе, руководитель отдела наркологии ФГБУ «НМИЦ ПН им. В.М. Бехтерева» Минздрава России, С.-Петербург, зав. лаборатории клинической фармакологии аддиктивных состояний Института фармакологии им. А.В.Вальдмана ПСПбГМУ им. И.П.Павлова Минздрава России, С.-Петербург; зам. директора по научной работе, руководитель отделения лечения больных алкоголизмом ФГБУ «НМИЦ ПН им. В.М. Бехтерева» Минздрава России, С.-Петербург, e-mail: krueator@gmail.com

Кибитов Александр Олегович — д.м.н., руководитель лаборатории молекулярной генетики, ФГБУ «ФМИЦ ПН им. В.П. Сербского» Минздрава России, Москва, в.н.с. отделения эндокринологической психиатрии ФГБУ «НМИЦ ПН им. В.М. Бехтерева» Минздрава России, С.-Петербург, e-mail: druggen@mail.ru

Палаткин Владимир Яковлевич — м.н.с. лаборатории клинической фармакологии аддиктивных состояний Института фармакологии им. А.В.Вальдмана ПСПбГМУ им. И.П.Павлова, С.-Петербург, e-mail: vladimir-palatkin@yandex.ru

Ярославцева Татьяна Сергеевна, — ученый секретарь Института фармакологии им. А.В.Вальдмана ПСПбГМУ им. И.П.Павлова, С.-Петербург, e-mail: tatianayaroslavtseva@gmail.com

Вербицкая Елена Владимировна — к.б.н., доцент кафедры клинической фармакологии и доказательной медицины ПСПбГМУ им. И.П.Павлова, С.-Петербург, e-mail: Elena.Verbitskaya@gmail.com

Звартау Эдвин Эдуардович — д.м.н., профессор, заведующий кафедрой фармакологии, директор Института фармакологии имени А.В. Вальдмана, Первый Санкт-Петербургский государственный медицинский университет имени академика И.П. Павлова Минздрава России, Санкт-Петербург, e-mail: zvartau@gmail.com

RDoC: интеграция или разобщение нейронауки и психопатологии?

Ахалкин Р.В.

Федеральное государственное бюджетное учреждение «Национальный медицинский исследовательский центр психиатрии и наркологии имени В.П. Сербского» Министерства здравоохранения Российской Федерации

Резюме. Проект Research Domain Criteria (RDoC), ставший флагманом нейробиологических исследований в психиатрии, изначально был представлен как альтернатива традиционным классификациям DSM и МКБ. Однако RDoC и МКБ/DSM могут стать взаимодополняющими, а не взаимоисключающими. Клинико-психопатологический метод остается ценным, потому что он является единственным источником непосредственно наблюдаемых данных. Вычислительная наука является перспективным инструментом для соединения психопатологических и нейробиологических данных в будущем.

Ключевые слова: DSM, МКБ, RDoC.

RDoC: integration or separation of neuroscience and psychopathology?

Akhapkin R.V.

Federal State Budgetary Institution V.P. Serbsky National Medical Research Centre for Psychiatry and Narcology of the Ministry of Health of the Russian Federation

Summary. The Research Domain Criteria (RDoC) project, the neurobiological research flagship in psychiatry, was originally introduced as an alternative to the traditional DSM and ICD classifications. However, RDoC and ICD / DSM can become complementary, rather than mutually exclusive. The clinical psychopathological method remains valuable because it's the only source of directly observable data. Computational science is a promising tool for combining psychopathological and neurobiological data in future.

Key words: DSM, ICD, RDoC.

В год начала мирового экономического кризиса (2008) Национальный Институт психического здоровья США (NIMH) объявил о новом стратегическом плане развития, целью которого стало создание новых подходов к классификации психических расстройств для научных исследований на основе дименсий поведения и нейробиологических показателей. Для достижения заявленной цели была предложена долговременная программа Исследовательских критериев доменов (Research Domain Criteria, RDoC), обеспечивающая финансирование грантов, договоров, ранних фаз клинических испытаний и подобных им мероприятий, направленных на проведение исследований и сбор научной информации, способствующей созданию будущих версий психиатрических классификаций, в большей степени базирующихся на основе нейронаук и наук о поведении, чем на данных дескриптивной феноменологии [2]. С подачи авторов программа RDoC была представлена как альтернатива современным психиатрическим классификациям DSM и МКБ. Традиционные классификации были обвинены в доминировании феноменологического категориального подхода, который, в то же время, оказывался неспособным обеспечить основного классификационного принципа, когда диагностическая категория должна иметь четкие границы и должна быть отделена как от нормы, так и от других диагностических категорий.

Вместе с тем предложенный NIMH дименсиональный подход RDoC, в виде сначала пяти, а

затем шести так называемых доменов, каждый из которых включает ряд конструкций, вызвал еще большую критику в свой адрес. Несмотря на активное развитие программа RDoC очень далека от того, чтобы заменить собой какую-либо из существующих классификаций, потому что не решает ни один из предъявляемых к такого рода классификациям запросов, а именно обладать достоверностью, надежностью, полезностью и практичностью. По сути, RDoC — это только матрица для сбора и структурирования большого объема количественных данных, которые с помощью последующего компьютерного анализа, могут быть переведены в качественные диагностические и терапевтические категории.

Если же перестать рассматривать МКБ/DSM и RDoC как антагонистические классификационные системы, то, как считают уже многие исследователи, они могут стать взаимодополняющими и синергетическими подходами [1]. Нет необходимости радикально отказываться от диагностических категорий, даже если всем очевидно, что они не являются абсолютно надежными и достоверными, однако обладают полезностью и практичностью, благодаря содержащейся в них информации, используемой для принятия клинических решений. Клинические симптомы и синдромы остаются ценными в исследованиях, потому что они являются единственными феноменами, которые можно непосредственно наблюдать. На сегодняшний день уже предлагаются математические модели, в которых патофизиологические механизмы, скры-

тые от прямых наблюдений, могут быть выведены из их наблюдаемых следствий, то есть симптомов [3]. Рост вычислительной науки будет способствовать облегчению интеграции RDoC в клиническую практику.

Литература / References

1. *Crocq MA. Can psychopathology and neuroscience coexist in psychiatric classifications? Dialogues Clin Neurosci. 2018 Sep;20(3):155-160.*
2. *Cuthbert BN. The RDoC framework: facilitating transition from ICD/DSM to dimensional approaches that integrate neuroscience and psychopathology. World Psychiatry. 2014 Feb;13(1):28-35. doi: 10.1002/wps.20087.*
3. *Friston KJ, Redish AD, Gordon JA. Computational Nosology and Precision Psychiatry. Comput Psychiatry. 2017;1:2-23. doi: 10.1162/CPSY_a_00001.*

Сведения об авторах

Ахапкин Роман Витальевич — кандидат медицинских наук, руководитель отделения новых средств и методов терапии Отдела пограничной психиатрии Федерального государственного бюджетного учреждения «Национальный медицинский исследовательский центр психиатрии и наркологии имени В.П. Сербского» Министерства здравоохранения Российской Федерации. E-mail: 4ahapkin@gmail.com

Генетические маркеры нарушений одноуглеродного метаболизма при шизофрении*

Жиляева Т.В.^{1,4*}, Пятайкина А.С.², Благодравова А.С.¹, Мазо Г.Э.^{3,4}

¹ФГБОУ ВО «Приволжский исследовательский медицинский университет» Минздрава России, г. Нижний Новгород

²ГБУЗ НО «Клиническая психиатрическая больница №1 г.Н.Новгорода», г. Нижний Новгород

³ФГБУ «Национальный медицинский исследовательский центр психиатрии и неврологии имени В.М. Бехтерева» Минздрава России, г. Санкт-Петербург

⁴Российский национальный консорциум по психиатрической генетике

Резюме. В работе представлены результаты обзора литературы и собственных исследований авторов ассоциации ряда однонуклеотидных генетических полиморфизмов (далее SNP), влияющих на одноуглеродный обмен, с риском развития шизофрении и тяжестью отдельных кластеров ее симптомов. Определены направления для дальнейшего изучения роли ряда SNP ферментов цикла обмена фолатов и смежных биохимических процессов при шизофрении, в частности, их влияния на эффект персонализированной коррекции нарушений одноуглеродного метаболизма (далее ОУМ) при шизофрении.

Ключевые слова: шизофрения, генетический полиморфизм, нарушения одноуглеродного метаболизма, тетрагидриобиптерин, окислительный стресс.

Genetic markers of One-Carbon Metabolism Disorders in Schizophrenia¹

Zhilyaeva T.V.^{1*}, Piatokina A.S.², Blagonravova A.S.¹, Mazo G.E.³

¹Privolzhsky Research Medical University, Nizhny Novgorod, Russia

²Clical psychiatric Hospital №1, Nizhny Novgorod, Russia

³V.M. Bekhterev' National Medical Research Center for Psychiatry and Neurology, St. Petersburg, Russia

Summary. The paper presents the results of the literature review and the authors' own studies of the association of several several single-nucleotide genetic polymorphisms (SNP), which affect one-carbon metabolism, with a risk of schizophrenia and the severity of some clusters of its symptoms. Directions for further study of the role of a number of SNP of enzymes in the folate metabolism cycle and related biochemical processes in schizophrenia (in particular, their influence on the effect of personalized correction of one-carbon metabolism disorders) are determined.

Keywords: schizophrenia, genetic polymorphism, one-carbon metabolism disorders, tetrahydrobiopterin, oxidative stress.

Одна из биохимических гипотез этиопатогенеза шизофрении — нарушения одноуглеродного метаболизма (далее ОУМ), которые активно изучаются в настоящее время. У пациентов с шизофренией были обнаружены разные аспекты нарушений ОУМ, а к настоящему времени в обширных доказательных исследованиях подтверждена их каузальная связь с развитием шизофрении.

ОУМ представляет собой несколько связанных между собой биохимических циклов, основной задачей которых является перенос метильных групп с одних веществ на другие, благодаря чему происходит синтез нуклеиновых кислот, отдельных аминокислот, фосфолипидов и других важных соединений.

К настоящему времени существуют масштабные мета-анализы, доказывающие более частое носительство минорного аллеля Т SNP ^{ключевого} фермента фолатного цикла метилентетрагидрофолатредуктазы (далее МТНFR) 677C>Т (rs1801133) у

больных шизофренией по сравнению со здоровыми субъектами (10 069 пациентов с шизофренией и 13 372 субъектов контрольной группы) [17]. МТНFR катализирует восстановление 5,10-метилентетрагидрофолата в 5-метилтетрагидрофолат, необходимый для трансформации гомоцистеина в метионин. Носительство минорного аллеля Т приводит к термолабильности фермента и снижению его активности. В результате происходит накопление гомоцистеина, который участвует в окислительном стрессе и воспалительных процессах. Кроме того, из-за дефицита метионина нарушаются процессы метилирования, в том числе синтез ряда биологически активных соединений. Согласно ряду исследований, носительство Т-аллеля МТНFR677C>Т ассоциировано с тяжестью негативной и когнитивной симптоматики при шизофрении [1, 11, 12, 16, 18].

В нескольких исследованиях получены предварительные данные о положительной ассоциации носительства минорных аллелей В12-зависимых ферментов фолатного цикла метионинсинтазы (МТР2756А>G) и метионинсинтазы редуктазы (МТНFR677C>Т) с риском шизофрении [8, 9], тяжестью негативных симптомов [12] и терапевти-

* Исследование выполнено при финансовой поддержке РФФИ в рамках научного проекта № 19-015-00420

** Адресат для корреспонденции: e-mail: bizet@inbox.ru

ческим ответом на аугментацию L-метилфолатом антипсихотической терапии шизофрении [3, 14].

В единственном исследовании Roffman J.L. et al. (2011) показана роль комплексного вклада в риск развития негативных симптомов при шизофрении минорных аллелей полиморфизмов нескольких генов ферментов одноуглеродного метаболизма: MTHFR 677 C>T, MTR 2756 A>G, COMT 675G>A и FOLC1484T>C, роль двух других SNP ферментов ОУМ в этом исследовании была либо на уровне «тренда» (MTHFR 1298A>C), либо не подтвердилась (RFC 80A>G, ген фолатного транспортера RFC-1, отвечающего за синтез клеточных рецепторов фолатов, участвующих в трансмембранном переносе их внутрь клетки) [12]. При этом выборка исследования составляла всего 219 пациентов. Небольшой объем выборки при положительном результате говорит об актуальности дальнейшего изучения данной темы, о чем заключает сам автор проведенной работы.

Опубликовано единственное исследование влияния SNP FOLH1 484T>C (фермент фолатгидролаза-1, или глутамат карбоксипептидаза-II, расположенный в кишечных ворсинках и отщепляющий от натуральных фолатов полиглутаматный остаток для возможности их дальнейшей абсорбции [6]) на результаты аугментации фолатами антипсихотической терапии шизофрении: у носителей низкофункционального аллеля С наблюдался менее выраженный и отставленный ответ в плане влияния на негативную симптоматику [13].

Еще два генетических полиморфизма были изучены с позиции влияния минорных аллелей на аугментацию L-метилфолатом терапии шизофре-

нии — DHFR (rs2618372), GCH1 (rs8007267) — командой Roffman et al. (n=55, 2018), не было выявлено значимого эффекта на терапевтический ответ (редукции различных кластеров симптомов шизофрении) [14].

В недавнем исследовании обнаружено, что у больных шизофренией чаще, чем в общей популяции выявляется SNP ключевого фермента синтеза тетрагидробиоптерина (далее ВН4) — ГТФ-циклогидролазы-1 (rs10137071), носительство А аллеля которого приводит к снижению экспрессии гена и соответственно уровня ВН4 [5]. Восстановление окисленного ВН4 тесно связано с циклом обмена фолатов, кроме того, дефицит ВН4 может являться одним из ключевых механизмов влияния нарушений ОУМ на симптомы шизофрении [2].

В полногеномных ассоциативных исследованиях (GWAS) были обнаружены новые многочисленные SNP, оказывающие влияние на ОУМ, что предоставляет возможности для дальнейшего широкого изучения данной группы генетических факторов в качестве биомаркеров риска, прогноза, терапевтического ответа и персонифицированной коррекции биохимических нарушений при шизофрении [4, 7, 15, 19].

Таким образом, хорошо изученным при шизофрении в настоящее время можно считать единственный SNP MTHFR677C>T, при этом есть целый ряд других SNP, изучение которых является весьма актуальным с точки зрения персонификации коррекции нарушений одноуглеродного обмена у пациентов с шизофренией.

Литература / References

1. Жилыева Т.В., Сергеева А.В., Благодрава А.С., Касимова Л.Н. Психопатологическая характеристика и особенности социального функционирования больных шизофренией с носительством Т-аллеля в полиморфном локусе гена обмена фолатов MTHFR677C>T. Журнал неврологии и психиатрии им. С.С. Корсакова. 2016;116(11):5-11. [Zhilyaeva TV, Sergeeva AV, Blagodarova AS, Kasimova LN. Psychopathological characteristics and social functioning of the schizophrenic patients with the T allele of the MTHFR677C>T polymorphism. Zhurnal nevrologii i psikiatrii im. S.S. Korsakova. 2016;116(11):5-11. (In Russ.).] doi:10.17116/jnevro20161161115-11
2. Жилыева Т.В., Ларионова В.И., Мазо Г.Э. Птерины как потенциальные средства преодоления терапевтической резистентности при шизофрении. Современная терапия психических расстройств. 2018;1:2-11. [Zhilyaeva TV, Larionova VI, Mazo GE. Pterins as potential treatment to overcome therapeutic resistance in schizophrenia. Sovremennaya terapiya psikhicheskikh rasstrojstv. 2018;1:2-11. (In Russ.).]
3. Жилыева Т.В., Македонская О.Г., Чумаков М.Э. и соавт. Ассоциация генетических полиморфизмов В12-зависимых ферментов фолатного цикла с шизофренией и ее симптомами в Нижегородском регионе России. Социальная и клиническая психиатрия. 2019;29(2):14-21. [Zhilyaeva TV, Makedonskaya OG, Chumakov ME. Et al. Association between genetic polymorphisms of B12-dependent folate recycling enzymes and schizophrenia and its symptoms in the Nizhny Novgorod District of Russia. Sotsial'naya i klinicheskaya psikiatriya. 2019;29(2):14-21. (In Russ.).]
4. Жилыева Т.В., Сергеева А.В., Благодрава А.С. и соавт. Нарушения одноуглеродного метаболизма при шизофрении: генетические и терапевтические аспекты. Нейрохимия. 2019;36(2):91-100. [Zhilyaeva TV, Sergeeva AV, Blagodarova AS et al. One-Carbon Metabolism Disorders in Schizophrenia: Genetic and Therapeutic Aspect. Neirokimiya. 2019;36(2):91-100. (In Russ.).] doi: 10.1134/S1027813319020158
5. Clelland J.D., Read L.L., Smeed J., Clelland C.L. Regulation of cortical and peripheral GCH1 expression and biopterin levels in schizophrenia-spectrum disorders. Psychiatry Research. 2018;262:229-236. doi:10.1016/j.psychres.2018.02.020
6. Cummings D., Dowling K., Silverstein N. et al. A Cross-Sectional Study of Dietary and Genetic Predictors of Blood Folate Levels in Healthy Young

- Adults . *Nutrients*. 2017; 9(9): 994. doi: 10.3390/nu9090994.
7. Grarup N., Sulem P., Sandholt C.H. et al. Genetic Architecture of Vitamin B12 and Folate Levels Uncovered Applying Deeply Sequenced Large Datasets. *PLoS Genetics*. 2013;9(6):e1003530. doi: 10.1371/journal.pgen.1003530.
 8. Kempisty B., Sikora J., Lianeri M. et al. MTHFD 1958G>A and MTR 2756A>G polymorphisms are associated with bipolar disorder and schizophrenia. *Psychiatric Genetics*. 2007;17(3):177–181.
 9. Lajin B., Alhaj Sakur A., Michati R., Alachkar A. Association between MTHFR C677T and A1298C, and MTRR A66G polymorphisms and susceptibility to schizophrenia in a Syrian study cohort. *Asian Journal of Psychiatry*. 2012;5(2):144–149. doi: 10.1016/j.ajp.2012.03.002.
 10. Lin X., Lu D., Gao Y. et al. Genome-wide association study identifies novel loci associated with serum level of vitamin B12 in Chinese men. *Human Molecular Genetics*. 2012;21(11):2610–2617.
 11. Roffman J.L., Brohawn D.G., Friedman J.S. et al. MTHFR 677C>T effects on anterior cingulate structure and function during response monitoring in schizophrenia: a preliminary study. *Brain Imaging and Behavior*. 2011;5(1):65–75.
 12. Roffman J.L., Brohawn D.G., Nitenson A.Z. et al. Genetic Variation Throughout the Folate Metabolic Pathway Influences Negative Symptom Severity in Schizophrenia. *Schizophrenia Bulletin*. 2011;39(2): 330–338. doi: 10.1093/schbul/sbr150.
 13. Roffman J.L., Lamberti J.S., Achtyes E. et al. Randomized Multicenter Investigation of Folate Plus Vitamin B12 Supplementation in Schizophrenia. *JAMA Psychiatry*. 2013;70(5): 481. doi: 10.1001/jamapsychiatry.2013.900.
 14. Roffman J.L., Petruzzi L.J., Tanner A.S. et al. Biochemical, physiological and clinical effects of l-methylfolate in schizophrenia: a randomized controlled trial. *Molecular Psychiatry*. 2017;23(2): 316–322. doi: 10.1038/mp.2017.41.
 15. Surendran S., Adaikalakoteswari A., Saravanan P. et al. An update on vitamin B12-related gene polymorphisms and B12 status. *Genes & Nutrition*. 2018;13(1): 2. doi: 10.1186/s12263-018-0591-9.
 16. Wang W., Fan W., Shi B. et al. Effect of MTHFR gene on the schizophrenia and its cognitive function. *Chinese journal of medical genetics*. 2017;34(6):905–908. doi: 10.3760/cma.j.isn.1003-9406.2017.06.028.
 17. Yadav U., Kumar P., Gupta S., Rai V. Role of MTHFR C677T gene polymorphism in the susceptibility of schizophrenia: An updated meta-analysis. *Asian journal of psychiatry*. 2016;20: 41–51.
 18. Zhilyaeva TV, Sergeeva AV, Blagonravova AS et al. Association study of methylenetetrahydrofolate reductase genetic polymorphism 677C>T with schizophrenia in hospitalized patients in population of European Russia. *Asian Journal of Psychiatry*. 2018;32:29–33.
 19. Zinck J.W., de Groh M., MacFarlane A.J. Genetic modifiers of folate, vitamin B-12, and homocysteine status in a cross-sectional study of the Canadian population . *The American Journal of Clinical Nutrition*. 2015;101(6):1295–1304.

Сведения об авторах

Жилиева Татьяна Владимировна — к.м.н., доцент кафедры психиатрии и медицинской психологии ФГБОУ ВО «Приволжский исследовательский медицинский университет» Минздрава России. E-mail: bizet@inbox.ru,

Пятойкина Анна Сергеевна — врач-психиатр ГБУЗ НО «КПБ №1 Г.Н.Новгорода». E-mail: annapiatoikina@yandex.ru

Благонравова Анна Сергеевна — д.м.н., профессор кафедры эпидемиологии, директор НИИ профилактической медицины ФГБОУ ВО «Приволжский исследовательский медицинский университет» Минздрава России. E-mail: a.blagonravova@mail.ru

Мазо Галина Элевна — д.м.н., главный научный сотрудник, руководитель отделения эндокринологической психиатрии ФГБУ «Национальный медицинский исследовательский центр психиатрии и неврологии имени В.М. Бехтерева» Минздрава России, Россия, Санкт-Петербург. E-mail: galina-mazo@yandex.ru

Возможности применения нейрофизиологических тестов — эндофенотипов шизофрении для изучения роли генетических факторов в организации когнитивных процессов в норме и при психических заболеваниях

Киренская А.В.¹, Сторожева З.И.¹, Кибитов А.О.^{1,2}

¹ФГБУ «НМИЦ ПН им. В.П. Сербского» Минздрава России, Москва, Россия

²Российский национальный консорциум по психиатрической генетике

Резюме. Исследование эффектов генетических полиморфизмов, оказывающих влияние на дофаминэргическую (КОМТ, DRD2) и ГАМК-эргическую (ГДК1) нейротрансмиссию в префронтальной коре на показатели антисаккад (АС) и вызванных потенциалов P300 проведено с участием 55 здоровых лиц и 72 больных шизофренией. Взаимодействие эффектов генотипа и фактора заболевания выявлено для большинства исследованных показателей АС и P300. Для полиморфизмов, ассоциированных с риском шизофрении, обнаружено ухудшение качества выполнения тестов и снижение эффективности активации коры мозга.

Ключевые слова: нейрофизиологические эндофенотипы, генетические полиморфизмы, шизофрения.

The opportunity of application of neurophysiological tests — schizophrenia endophenotypes for studying the role of genetic factors in cognitive processes in healthy subjects and in psychiatric diseases

Kirenskaya A.V.¹, Storozheva Z.I.¹, Kibitov F.O.¹

¹Federal State Budgetary Institution “V. Serbsky National Medical Research Centre for Psychiatry and Narcology” of the Ministry of Health of the Russian Federation, Moscow, Russia

Summary. The study of effects of genetic polymorphisms implicated in dopamine (COMT, DRD2) and GABA (GAD1) activities in the prefrontal cortex on antisaccades (AS) and evoked potential P300 measures was conducted with participation of 55 healthy subjects and 72 schizophrenic patients. The significant interaction of genotype and disease was found for most of the studied AS and P300 measures. The worse task performance and decreased efficacy of cortical activation were revealed for the associated with schizophrenia risk polymorphisms.

Keywords: neurophysiological endophenotypes, genetic polymorphisms, schizophrenia

Гетерогенность и полигенная природа шизофрении, требуют новых подходов к изучению ее наследственных механизмов; одним из них стало развитие концепции эндофенотипов (ЭФ), разделяющей сложное расстройство на более простые и стабильные промежуточные признаки, имеющие доказанную генетическую связь с заболеванием [3].

В исследованиях нейробиологической природы шизофрении были получены убедительные доказательства нарушений функций префронтальной коры (ПФК). С дисфункцией ПФК связывают такие характерные для шизофрении и наследственно обусловленные когнитивные дефекты, как нарушения внимания и исполнительных функций (рабочей памяти и контроля поведения). В этом контексте особый интерес представляют нейрофизиологические ЭФ, оценивающие исполнительные функции и активность ПФК. К таким тестам, в частности, относятся антисаккады (АС) и позитивный компонент слухового вызванного потенциала P300, которые входят в список наиболее валидных кандидатов в ЭФ шизофрении.

Для генетических исследований имеет значение существенно меньшее число генов, влияющих на параметры ЭФ, чем количество генов,

вовлеченных в генез шизофрении в целом. Вместе с тем, в связи с полигенной природой ЭФ существенное внимание уделяется вопросам их генетической «архитектуры». Анализ генетических основ каждого ЭФ необходим для адекватной интерпретации результатов и повышения их диагностической ценности.

В генетических исследованиях в настоящее время выявлен ряд полиморфизмов, оказывающих влияние на функции ПФК и ассоциированных с риском шизофрении. Эффективность дофаминэргической нейротрансмиссии рассматривается как один из основных факторов снижения функционального состояния ПФК. Ключевым геном метаболизма дофамина (ДА) в ПФК является катехол-О-метилтрансфераза (КОМТ). Полиморфизм rs4680 гена КОМТ (Val158Met) влияет на активность фермента таким образом, что ее уровень у Val/Val варианта почти вдвое выше, чем у Met/Met, а содержание ДА, соответственно ниже [2].

Изучение мезокортикальной дофаминэргической нейротрансмиссии показало, что наряду с D1 рецепторами, широко представленными в ПФК, специфичный вклад в регуляцию ее активности и обеспечение исполнительных функций вносят

полиморфизмы гена дофаминовых рецепторов 2 типа (DRD2) [1].

Ферменту глутаматдекарбоксилазе 67 (ГДК1) принадлежит ключевая роль в синтезе нейротрансмиттера ГАМК в клетках ПФК. Полиморфизм rs3749034 оказывает влияние на экспрессию гена — вариант СС ассоциирован с ее снижением и для него показана ассоциация с шизофренией [4].

Влияние генетических полиморфизмов на когнитивные функции зависит от взаимодействия с генетическими факторами, ассоциированными с заболеванием, а также индивидуальными особенностями, такими, как пол, латеральная асимметрия и пр. Изучение такого взаимодействия перспективно для развития представлений о механизмах заболевания, совершенствования и развития методов персонализированной диагностики и терапии.

ЦЕЛЬ. Целью работы явилось исследование эффектов генетических полиморфизмов, оказывающих влияние на дофаминэргическую (КОМТ, DRD2) и ГАМК-эргическую (ГДК1) нейротрансмиссию в префронтальной коре на исполнительные функции и функциональную активность мозга по показателям теста с антисаккадами и вызванных потенциалов P300 у психически здоровых лиц и больных шизофренией.

ПАЦИЕНТЫ И МЕТОДЫ. Исследования проведены с участием 127 правой мужского пола, среди которых были 72 больных шизофренией (рубрика F20 по МКБ-10) и 55 психически здоровых лиц. Выделение ДНК из образцов слюны и определение генетических полиморфизмов проводилось с использованием соответствующих наборов фирмы «Литех» (Россия).

В тесте с антисаккадами испытуемые совершали саккады в точку, расположенную симметрично ПС в противоположном зрительном поле. Регистрация слуховых ВП P300 проводилась в стандартной 2-стимульной парадигме «oddball». Регистрировали 19 каналов ЭЭГ. Для АС оценивали характеристики саккад (процент ошибочных саккад, латентность и вариативность латентности) и амплитуду условно-негативной волны (УНВ -медленные потенциалы, развивающиеся в интервале 1000 мс до ПС).

РЕЗУЛЬТАТЫ. КОМТ. Антисаккады. Анализ влияния полиморфизма rs4680 в группе нормы обнаружил у носителей генотипа val/val увеличение ($p < 0.05$) вариативности латентности саккад (отражает стабильность активности нейронных сетей ПФК) и увеличение амплитуды УНВ, отражающее активацию коры, в лобных отведениях («Генотип», $p < 0.05$) при сравнении с генотипом met/met. Кроме того, в подгруппе Val/Val наблюдалось смещение межполушарного баланса в сторону активации правого полушария, («Генотип*Полушарие» ($p < 0.05$). При сниженном качестве выполнения АС повышенный уровень активации ПФК может отражать снижение ее эффективности. В группе больных, также как и в группе нормы, найдено увеличение вариативности латентности саккад у

носителей генотипа val/val по сравнению с met/met ($p < 0.05$).

P300. Анализ амплитуды P300 в группе нормы показал, что у носителей Met/Met генотипа КОМТ амплитуда P300 была выше в правом полушарии, а у носителей Val/Val варианта — в левом («Генотип х Полушарие», $p = 0.023$). В группе больных наиболее высокая амплитуда P300 была найдена в подгруппе с генотипом Met/Met, а наиболее низкая — в подгруппе Val/Val («Генотип», $p = 0.067$). При сравнении групп нормы и больных было значимым взаимодействием «Генотип*Диагноз*Полушарие» ($p = 0.035$). Найденные в группе нормы асимметричные эффекты полиморфизма rs4680 гена КОМТ, по-видимому, обусловлены латеральными особенностями организации дофаминэргической системы. У больных шизофренией в условиях сниженного уровня ДА вследствие патологического процесса генотип Val/Val ассоциировался со снижением амплитуды P300.

DRD2. Антисаккады. Значимые эффекты на выполнение АС по показателю процента ошибок (ПО) обнаружены для 3 полиморфных локусов в гене DRD2: rs6277, rs6275 и rs2242592. Эффекты rs6277 были противоположными в группах нормы и больных («Диагноз*Генотип», $p = 0.069$): в группе больных ПО был ниже у носителей генотипа ТТ (минорного) по сравнению с СС ($p < 0.05$), в группе нормы, напротив, ПО был выше у носителей аллеля Т ($p = 0.043$). Эффекты rs6275 и rs2242592 обнаружены только в группе больных, для этих полиморфизмов было значимо взаимодействие «Диагноз*Генотип» ($p < 0.05$). В обоих случаях больше ошибок ($p < 0.05$) допускали носители минорных аллелей (rs6275 — аллель Т, rs2242592 — аллель G). Полученные результаты соотносятся с данными литературы об ассоциации минорных аллелей полиморфных локусов rs6275, rs6277 и rs2242592 с риском шизофрении.

ГДК1. Антисаккады. Влияние полиморфизма rs3749034 обнаружено только в группе больных. Взаимодействие «Диагноз*Генотип» ($p < 0.01$) было значимым для латентности саккад, которая была выше у больных с генотипом СС по сравнению с носителями аллеля Т ($p < 0.01$). Процент ошибок, напротив, был выше у носителей аллеля Т ($p < 0.05$).

P300. Значимые эффекты гена ГДК1 обнаружены только в группе нормы, в которой существенно сниженное качество выполнения теста «oddball» (увеличение числа ошибок и времени реакции) наряду с увеличением амплитуды P300 («Генотип», $p = 0,03$) найдено у носителей генотипа С/С по сравнению с С/Т. Повышенная амплитуда P300 при низком качестве выполнения теста свидетельствует о сниженной эффективности работы сетей мозга и согласуется с данными литературы об ассоциации данного генотипа с риском шизофрении [4].

ЗАКЛЮЧЕНИЕ. Таким образом, взаимодействие эффектов генотипа и фактора заболевания выявлено для большинства исследованных показателей АС и P300. Наличие такого взаимодей-

ствия создает предпосылки для разработки диагностических тест-систем, основанных на оценке нейрофизиологических ЭФ у носителей определенных вариантов генотипа генов-кандидатов. В частности, избирательное использование в качестве предикторов параметров выполнения АС и генотипа гена ГДК1 позволило получить высокое качество диагностической модели, построенной

методом логистической регрессии для когорты носителей генотипа СС (специфичность — 90,9%, чувствительность — 91,2%). Полученные результаты указывают на перспективность развития концепции эндофенотипов и комплексных нейрофизиологических и молекулярно-генетических исследований как инструмента диагностики и исследования механизмов патогенеза шизофрении.

Литература / References

1. Beste C, Stock AK, Epplen JT, Arning L. Dissociable electrophysiological subprocesses during response inhibition are differentially modulated by dopamine D1 and D2 receptors. *European Neuropsychopharmacology*. 2016;26(6):1029-1036. doi: 10.1016/j.euroneuro.2016.03.002.
2. Chen J, Lipska BK, Halim N. et al. Functional analysis of genetic variation in catechol-O-methyltransferase (COMT): effects on mRNA, protein, and enzyme activity in postmortem human brain. *American Journal of Human Genetics*. 2004;75(5):807-821. doi: 10.1086/425589.
3. Gottesman I, Gould T. The Endophenotype Concept in Psychiatry: Etymology and Strategic Intentions. *American Journal of Psychiatry*. 2003;160(4):636-645. doi: 10.1176/appi.ajp.160.4.636.
4. Straub RE, Lipska BK, Egan MF. et al. Allelic variation in GAD1 (GAD67) is associated with schizophrenia and influences cortical function and gene expression. *Molecular Psychiatry*. 2007;129:854-869. <https://doi.org/10.1038/sj.mp.4001988>.

Сведения об авторах

Киренская Анна Валерьевна — д.б.н., руководитель лаборатории клинической нейрофизиологии, ФГБУ «Национальный медицинский исследовательский центр психиатрии и наркологии им. В.П.Сербского» Министерства здравоохранения Российской Федерации. E-mail: neuro11@yandex.ru

Сторожева Зинаида Ивановна — д.б.н., ведущий научный сотрудник лаборатории клинической нейрофизиологии, ФГБУ «Национальный медицинский исследовательский центр психиатрии и наркологии им. В.П.Сербского» Министерства здравоохранения Российской Федерации. E-mail: storozheva_zi@mail.ru

Кибитов Александр Олегович — д.б.н., руководитель лаборатории молекулярной генетики, ФГБУ «Национальный медицинский исследовательский центр психиатрии и наркологии им. В.П.Сербского» Министерства здравоохранения Российской Федерации. E-mail: druggen@mail.ru

Генетический риск наркологических заболеваний у несовершеннолетних: фенотипические эффекты

Яковлев А.Н., Пашкевич Н.В., Витчинкина В.И.
ГУЗ «Липецкий областной наркологический диспансер»

Резюме. В нескольких несвязанных малых выборках изучены корреляции между генетическим риском химической зависимости, рассчитанным на основании вклада геномаркеров дофаминовой системы, и фенотипом подростков 14-17 лет, не страдающих зависимостью. При повышении генетического риска возрастает склонность к поведенческим расстройствам, склонность к отказу от позитивных форм самоутверждения, усиливается интенсивность эйфории при первых пробах наркотика, а способность прогнозировать последствия потребления наркотиков снижается. Полученные корреляции могут быть важны для понимания механизма формирования зависимости у подростков с высоким ГР и разработки индивидуальных профилактических программ. Однако эти наблюдения нуждаются в подтверждении в ходе более представительных исследований.

Ключевые слова: дофамин, генетический риск, фенотип, алкоголь, наркотики.

Genetic risks of addictive disorders in adolescents: phenotypic effects

Yakovlev A.N., Pashkevich N.V., Vitshinkina V.I.
Lipetsk regional narcological dispensary

Summary. In several unrelated small samples examined correlation between genetic risk of chemical dependence, calculated on the basis of the contribution of geomarkers dopamine system, and phenotype of adolescents 14-17 years of age, not suffering from addiction. When genetic risk increases, the tendency to behavioural disorders increases, the tendency to abandon positive forms of self-assertion increases, the intensity of euphoria increases at the first drug samples, and the ability to predict the consequences of drug use decreases. The obtained correlations may be important for understanding the mechanism of dependence formation in adolescents with high genetic risk and development of individual prevention programs. However, these observations need to be confirmed in more representative studies.

Keywords: dopamine, genetic risk, phenotype, alcohol, drugs.

Введение. Изучение подростковой выборки на этапе первых проб психоактивных веществ (ПАВ) позволило бы наблюдать механизмы формирования зависимости, которое уже невозможно проследить у взрослых больных. Однако исследования подростков затруднены в силу того, что на этапе первых проб большинство потенциальных обследуемых не имеют мотивации на обращение к специалисту. Изучение ключевого периода в формировании зависимости сталкивается с проблемой малых выборок. В связи с полигенным характером предрасположенности к химической зависимости вклад отдельных генов невелик, что повышает вероятность случайных ошибок при оценке эффектов в малой группе. Однако совокупное влияние нескольких генов-кандидатов, отвечающих за связанные друг с другом звенья в функционировании важных для формирования зависимости нейромедиаторных систем, с нашей точки зрения может быть прослежено и в сравнительно небольшой группе обследуемых. А.О. Кибитовым (2013) создана методика расчёта генетического риска (ГР) химической зависимости на основе совокупного вклада маркеров гена тирозингидроксилазы (TH), а также дофаминовых рецепторов 2 и 4 типа (DRD2, DRD4). Генетический риск выражается в баллах, что делает удобным его практическое использование.

В Липецком областной наркологическом диспансере проводилось пилотные исследования нар-

кологически здоровых подростков и подростков, злоупотребляющих ПАВ с вредными последствиями (F1x.1) с целью изучения фенотипических эффектов при повышении риска наркологических заболеваний. В данной статье предлагается краткий обзор полученных результатов.

Материалы и методы: В исследовании участвовали лица, обратившиеся в диспансер для получения справок и заключений, а также лица, направленные правоохранительными органами в связи с совершением правонарушений в состоянии опьянения. Критерии включения в исследование являлись: добровольное информированное согласие, русская национальность, возраст 14-17 лет. Исключались из обследования лица с уже сформированной химической зависимостью, больные психотическими расстройствами, с судорожными приступами в анамнезе, а также сироты, мигранты, инвалиды. Подростки обследовались психиатром-наркологом, проводилось психологическое тестирование. Генотипирование и расчёт ГР осуществлялись по методике А.О. Кибитова (2013). Генотип DRD2 Taq1 (A1/A2), комбинация полиморфизмов Taq+NcO (A1/A2; N1/N1, N2/N2) в гене DRD2, кластер генотипов гена TH VNTR в интроне 1 (6/6, 7/9, 8/10) оценивались в 1 балл, короткие аллели локуса DRD4 VNTR120 и полиморфизм DRD4 VNTR48 (A2, A4, A7, A8) оценивались в 0,5 балла. Уровень ГР рассчитывался путем суммирования баллов. Применялось ослепле-

ние данных, результаты генотипирования не обобщались специалистам, проводящим клиническое обследование и психологическое тестирование.

Достоверность различий подтверждалась с помощью критерия Манна-Уитни U . Для изучения наличия и характера связи между уровнем ГР и изучаемым признаком проводился расчет коэффициента ранговой корреляции Спирмена r_s .

Результаты: При обследовании 44 подростков, из которых 22 были здоровы, а 20 — имели диагноз злоупотребления ПАВ с вредными последствиями (F1x.1), среднее значение уровня ГР для лиц с аддиктивной патологией составило $Me = 2,17$ балла при доверительном интервале $ДИ_{95} = 1,71 — 2,63$ балла, а у подростков, ведущий трезвый образ жизни, уровень ГР был достоверно меньше: $Me = 1,63$ балла, $ДИ_{95} = 1,25-2,02$ балла ($p < 0,05$, $U_{Эмп} = 219$). При определении уровня ГР у 48 подростков, из которых 32 чел. злоупотребляли алкоголем (F10.1), а 16 — алкоголем и наркотиками (F19.1), уровень ГР оказался сравнимым у потребителей алкоголя и потребителей алкоголя и наркотиков ($Me = 1,97$ и $Me = 2,06$ соответственно, доверительный интервал оказался одинаков для обеих выборок $ДИ_{95} = 1,66-2,28$ балла и $1,54-2,58$, $U_{Эмп} = 353,5$, $p > 0,05$).

При оценке преморбидных характеристик у 50 подростков, из которых 24 чел. вели трезвый образ жизни, 26 — злоупотребляли алкоголем и наркотиками, отмечена тесная прямая корреляция между уровнем ГР и выраженностью гиперкинетического расстройства поведения (F90.1) и смешанного расстройства поведения и эмоций (F92.8), коэффициент корреляции Спирмена r_s составил 0,349 ($p < 0,05$) и 0,538 ($p < 0,01$) соответственно.

При психологическом тестировании по опроснику Спилберга-Ханина тридцати подростков, из которых 13 злоупотребляли алкоголем, а 17 алкоголем и наркотиками, ГР не показал значимых корреляций с уровнем тревоги. Коэффициент корреляции Спирмена между уровнями ситуативной и личностной тревоги и уровнем ГР составил -1,108 и 0,06 соответственно ($p < 0,05$). При оценке в той же выборке связи между уровнем депрессии (шкала Цунга) и ГР корреляций также не обнаружено ($r_s = -0,051$, $p < 0,05$). Уровень тревоги и депрессии в большей степени, чем от ГР, зависел от интенсивности семейных проблем и выраженности конфликта с преподавателями в образовательных организациях.

Для оценки социальной адаптации подростков был выбран такой параметр, как стиль самоутверждения (опросник Е.А. Киреевой). Проведено исследование самоутверждения у 43 подростков, из которых 18 были наркологически здоровы, 13 злоупотребляли алкоголем, а 12 — алко-

лем и наркотиками. Получена прямая корреляционная связь между уровнем ГР и отказом от самоутверждения: социальной пассивностью, отгороженностью, и одновременно дискредитацией достижений других лиц ($r_s = 0,302$, $p < 0,05$). При исключении злоупотребляющих ПАВ лиц корреляционная связь между ГР и отказом от самоутверждения сохранилась ($r_s = 0,479$, $p < 0,05$).

Были оценены также корреляционные связи между некоторыми компонентами антиципации и уровнем ГР. В выборке из 21 подростка, злоупотребляющих наркотиками, оценивались с помощью визуальной аналоговой шкалы (ВАШ) ответы на вопрос «Насколько вероятно развитие зависимости у Вас лично в случае продолжения приема наркотиков?». Получена достоверная обратная связь ($r_s = -0,667$, $p < 0,01$), при повышении уровня ГР подростки считали формирование зависимости у себя менее вероятным. При исследовании 11 чел. здоровых подростков подобный эффект отсутствовал.

Важным аспектом при описании фенотипических особенностей была оценка связи между интенсивностью эйфории при первом приеме ПАВ и уровнем ГР. В группе из 32 подростков, злоупотребляющих алкоголем и наркотиками, оценивалась с помощью ВАШ интенсивность эйфории при первом выраженном опьянении. Первым опьяняющим веществом у всех обследуемых был алкоголь. Получена достоверная прямая связь между ГР и интенсивностью эйфории ($r_s = 0,515$, $p < 0,01$).

Заключение: Представленные наблюдения сделаны на разрозненных и малых выборках, что накладывает существенные ограничения на использование полученных результатов. Однако можно предположить, что ГР оказывает сложное многоаспектное влияние на социальное поведение, личностные характеристики и индивидуальную реактивность. По мере повышения ГР подросток становится более склонным к ригидным неадаптивным формам поведения, вплоть до поведенческих расстройств, ощущает себя неспособным к позитивному самоутверждению, что приводит к повышению вероятности девиантного развития. Ригидность поведения, возможно, более тесно связана с ГР, чем тревога или депрессия. Одновременно ГР повышает интенсивность эмоционального подкрепления при потреблении ПАВ и способствует снижению критики к последствиям употребления. Полученные корреляции могут быть важны для совершенствования социальной, медицинской и психологической помощи подросткам с высоким уровнем ГР, разработке индивидуальных профилактических программ. Однако эти наблюдения нуждаются в подтверждении в ходе более представительных исследований.

Сведения об авторах

Яковлев Алексей Николаевич — к.м.н., заместитель главного врача ГУЗ «Липецкий областной наркологический диспансер». E-mail: yakovlev_an75@mail.ru

Пашкевич Наталья Владимировна — врач-психиатр-нарколог, заведующая отделением профилактики ГУЗ «Липецкий областной наркологический диспансер». E-mail: pnata.marti@gmail.com

Витчинкина Валентина Ивановна — врач лабораторной диагностики, заведующая клинико-диагностической лабораторией ГУЗ «Липецкий областной наркологический диспансер». E-mail: valentule@gmail.com

Фармакогенетические биомаркеры безопасности антипсихотиков у подростков с острым психотическим эпизодом

Ивашченко Д.В.^{1,3}, Буромская Н.И.², Шиманов П.В.², Дейч Р.В.², Рыжикова К.А.¹, Гришина Е.А.¹, Шевченко Ю.С.¹, Сычев Д.А.¹

¹ ФГБОУ ДПО «Российская медицинская академия непрерывного профессионального образования» Минздрава РФ, Москва

² ГБУЗ «Научно-практический центр психического здоровья детей и подростков им. Г.Е. Сухаревой» Департамента здравоохранения г. Москвы,

³ Российский национальный консорциум по психиатрической генетике

Резюме. Цель исследования: Установить наличие ассоциации полиморфных вариантов генов CYP3A, CYP2D6, ABCB1 с параметрами безопасности психофармакотерапии острого психотического эпизода у подростков в первые 14 дней лечения. В исследование были включены 53 подростка, наблюдение проводилось в течение 14 дней. Средний возраст: 15,08±1,7 лет. Всем пациентам был назначен антипсихотик в качестве основного препарата. Проведенный корреляционный анализ среднего балла шкал UKU SERS, SAS, BARS, AIMS со средней дозой антипсихотиков не выявил значимых ассоциаций. Выявлено, что носительство CYP2D6*4 ассоциировалось с наличием у пациента «Астении / вялости / повышенной утомляемости» (p=0,039), носительство CYP2D6*10 — с «Увеличением интенсивности сновидений» (p=0,043). Для полиморфных вариантов гена ABCB1 получены следующие ассоциации: «Увеличение длительности сна» чаще наблюдалось у гомозигот по полиморфным вариантам 2677G>T/A (p=0,006) и 3435C>T (p=0,007). Носители гомозиготы TT полиморфизма 2677G>T/A также чаще отмечали «Полиурию/полидипсию» (p=0,045). Таким образом, полиморфные варианты CYP2D6*4, *10, ABCB1 1236C>T, 2677G>T/A и 3435C>T ассоциированы с наличием нежелательных симптомов на фоне антипсихотической терапии у подростков с острым психотическим эпизодом.

Ключевые слова: фармакогенетика, антипсихотики, безопасность, подростки, острый психотический эпизод.

Pharmacogenetics biomarkers of antipsychotics' safety in adolescents with acute psychotic episode

Ivashchenko D.V.¹, Buromskaya N.I.², Shimanov P.V.², Deitch R.V.², Ryzhykova K.A.¹, Grishina E.A.¹, Shevchenko Yu.S.¹, Sychev D.A.¹

¹ Russian Medical Academy of Continuous Professional Education, Moscow

² G.E. Sukhareva Research Practical Centre of Children and Adolescents Mental Health, Moscow

Summary. Currently, there is a lack of pharmacogenetic research of antipsychotics' safety in children and adolescents with acute psychotic episodes. Genetic polymorphisms of CYP2D6 and ABCB1 are the most likely candidates for such studies. **AIM.** To establish possible associations of CYP3A, CYP2D6, ABCB1 polymorphisms with safety of antipsychotics of an acute psychotic episode in adolescents during the first 14 days of treatment. **MATERIALS AND METHODS.** We observed 53 adolescents, hospitalized with acute psychotic episode, during 14 days of treatment. Mean age was 15,08±1,7 years. All patients took antipsychotic as the main drug. The tolerance to antipsychotics was assessed using UKU SERS, SAS, BARS. We collected a buccal epithelium from each patient and genotyped CYP3A4*22 (rs2740574), CYP3A5*3 (6986A>G, rs7767746), CYP2D6*4, *10 (rs3892097, rs1065852), ABCB1 1236C>T (rs1128503), 2677G>T/A (rs2032582), 3435C>T (rs1045642) by real-time PCR. **RESULTS.** Scores of UKU SERS, SAS, BARS, AIMS scales did not correlated with average doses of antipsychotics. Distribution of genetic polymorphisms were in the Hardy-Weinberg equilibrium. The carriage of CYP2D6*4 was associated with the presence of «Asthenia / Lassitude / Increased Fatigability» (70% vs. 3.6%, p=0.039), the carriage of CYP2D6*10 was associated with «Increased dream activity» (53.8% vs. 22.5%, p=0.043). The «Increased Duration of Sleep» was more often observed in homozygotes according to the polymorphisms ABCB1 2677G>T/A (50% vs. 15.8%, p=0.006) and 3435C>T (41.7% vs. 8.2%, p=0.007). Carriers of TT polymorphism homozygote ABCB1 2677G>T/A also more frequently noted «Polyuria/polydypsia» (37.5% vs. 5.18%, p=0.045). **CONCLUSION.** Genetic polymorphisms CYP2D6*4, *10, ABCB1 2677G>T/A and 3435C>T increased a risk of adverse drug effects of antipsychotics in adolescents with acute psychotic episode.

Keywords: pharmacogenetics, antipsychotics, safety, adolescents, acute psychotic episode

Фармакогенетические подходы к подбору безопасной дозы антипсихотиков активно разрабатываются последние годы. К настоящему моменту проведено достаточно боль-

шое количество фармакогенетических исследований безопасности антипсихотиков, в том числе — у детей и подростков. Но среди них недостаточно исследований, включающих больных с

острым психотическим эпизодом [5]. Подавляющее большинство работ посвящены детям, принимающим антипсихотики в связи с расстройствами аутистического спектра [2, 3, 4] и по другим причинам [1]. Полиморфные варианты генов *CYP2D6* и *ABCB1* — наиболее вероятные кандидаты для фармакогенетических исследований безопасности антипсихотиков. Но данные, полученные к настоящему моменту, противоречиво указывают на предиктивную роль данных генетических маркеров. Учитывая недостаток работ, включающих подростков с острым психотическим эпизодом, которым назначены антипсихотики, требуется получение новых данных.

Цель

Установить наличие ассоциации полиморфных вариантов генов *CYP3A*, *CYP2D6*, *ABCB1* с параметрами безопасности психофармакотерапии острого психотического эпизода у подростков в первые 14 дней лечения.

Материалы и методы

В исследование были включены 53 подростка, наблюдение проводилось в течение 14 дней. Средний возраст: $15,08 \pm 1,7$ лет. Всем пациентам был назначен антипсихотик в качестве основного препарата. Нами учтена также сопутствующая психофармакотерапия. Средняя доза, выраженная в аминазиновом эквиваленте, значимо не отличалась между пациентами, которым назначался антипсихотик первой или второй генерации. Некоторым пациентам также назначался второй антипсихотик в качестве вспомогательного ($n=18$). Наиболее часто применялись седативные антипсихотики хлорпромазин ($n=7$) и левомепромазин ($n=9$), в одном случае галоперидол и в одном — клозапин. Также учитывались факты замены антипсихотиков в период до 14 дней лечения: этому подверглись 7 пациентов. В всех случаях — по причине недостаточной эффективности антипсихотика. Некоторым пациентам ($n=18$) назначался антидепрессант: амитриптилин ($n=5$), кломипрамин ($n=5$), сертралин ($n=7$) и флувоксамин ($n=1$). Кроме того, в 9 случаях присоединяли нормотимик: карбамазепин ($n=2$), вальпроевую кислоту ($n=3$), ламотриджин ($n=3$), окскарбазепин ($n=1$). Тридцати девяти пациентам назначался тригексифенидил, что также было учтено в нашем исследовании.

Переносимость психофармакотерапии оценивалась при помощи шкал UKU SideEffectsRatingScale (UKU SERS), Symptom-AngusScale (SAS), BarnesAkathisiaratingscale (BARS). От каждого пациента получен буккальный соскоб, проведено генотипирование полиморфных вариантов *CYP3A4**22 ($rs2740574$), *CYP3A5**3 ($6986A>G$, $rs776746$), *CYP2D6**4, *9, *10 ($rs3892097$, $rs1065852$), *ABCB1* 1236C>T ($rs1128503$), 2677G>T/A ($rs2032582$), 3435C>T ($rs1045642$) методом ПЦР в реальном времени. Оборудование: Детектиру-

ющий амплификатор CFX96 Touch™ Real-Time PCR Detection System (Bio-Rad, USA). Статистическая обработка проведена в программе SPSS Statistics 21.0, применялись непараметрические методы анализа.

Результаты

Назначение антипсихотика первой генерации в качестве основного ассоциировалось с учащением такого симптома, как сухость во рту. Присоединение второго антипсихотика не ассоциировалось с изменением параметров безопасности психофармакотерапии. Назначение антидепрессанта в составе психофармакотерапии значимо ассоциировалось с жалобой на уменьшение длительности сна. Было установлено, что назначение тригексифенидила приводило к урежению проявлений гиперсаливации. Проведенный корреляционный анализ среднего балла шкал UKU SERS, SAS, BARS, AIMS со средней дозой антипсихотиков не выявил значимых ассоциаций.

Распределение генотипов изученных полиморфных вариантов соответствовало закону Харди-Вайнберга.

Различия по частоте назначения антипсихотика первой или второй генерации в качестве основного между носителями разных генотипов исследуемых полиморфных вариантов получены для носителей полиморфизма *ABCB1* 1236C>T: все носители гомозиготы ТТ ($n=9$) получали только антипсихотик первой генерации ($p=0,048$ при сравнении с носителями СС и СТ).

Средняя суточная доза основного антипсихотика на 14 сутки, выраженная в аминазиновом эквиваленте, значимо различалась только между гомозиготами GG («дикий» тип) и ТТ полиморфного варианта *ABCB1* 2677G>T/A ($299,21 \pm 190,79$ vs $129,68 \pm 197,99$ мг/сут, $p=0,045$). В остальных случаях носители разных полиморфных вариантов значимо не различались между собой по средней дозе получаемого антипсихотика.

Не было выявлено различий между носителями разных генотипов исследованных полиморфизмов по частоте назначения второго антипсихотика, присоединения антидепрессанта, нормотимика, тригексифенидила.

Выявлено, что носительство *CYP2D6**4 ассоциировалось с наличием у пациента «Астении / вялости / повышенной утомляемости» (70% vs 3,6%, $p=0,039$), носительство *CYP2D6**10 — с «Увеличением интенсивности сновидений» (53,8% vs 22,5%, $p=0,043$). Для полиморфных вариантов гена *ABCB1* получены следующие ассоциации: «Увеличение длительности сна» чаще наблюдалось у гомозигот по полиморфным вариантам 2677G>T/A (50% vs 15,8%, $p=0,006$) и 3435C>T (41,7% vs 8,2%, $p=0,007$). Носители гомозиготы ТТ полиморфизма 2677G>T/A также чаще отмечали «Полиурию/полидипсию» (37,5% vs 5,18%, $p=0,045$).

Проведенный анализ степени выраженности экстрапирамидных симптомов по специальным шкалам — BARS, SAS, and AIMS — не выявил зна-

чимых ассоциаций с исследованными генотипами, кроме одного параметра. Показаны значимо более высокие значения балла подшкалы AIMS «Limbs» у носителей генотипа ТТ полиморфного варианта ABCB1 3435 C>T (Mediana=0 [0; 4]). У носителей генотипов СС и СТ данная подшкала всегда равнялась нулю, что привело к значимым различиям с гомозиготами ТТ ($p=0.031$, тест Крускала-Уоллеса).

Заключение

Полиморфные варианты CYP2D6*4, *10, ABCB1 1236C>T, 2677G>T/A и 3435C>T ассоциированы с наличием нежелательных симптомов на фоне психофармакотерапии у подростков с острым психотическим эпизодом.

Финансирование.

Данное исследование выполнено в рамках гранта Российского научного фонда, проект №18-75-00046

Список литературы/References

- Rafaniello C, Sessa M, Bernardi FF, Pozzi M, Cheli S, Cattaneo D, Baldelli S, Molteni M, Bernardini R, Rossi F, Clementi E, Bravaccio C, Radice S, Capuano A. The predictive value of ABCB1, ABCG2, CYP3A4/5 and CYP2D6 polymorphisms for risperidone and aripiprazole plasma concentrations and the occurrence of adverse drug reactions. *The Pharmacogenomics Journal*. 2018;18(3):422–430. <https://doi.org/10.1038/tpj.2017.38>
- Sukasem C, Vanwong N, Srisawasdi P, Ngamsamut N, Nuntamool N, Hongkaew Y, Puangpetch A, Chamkrachangpada B, Limsila P. Pharmacogenetics of Risperidone-Induced Insulin Resistance in Children and Adolescents with Autism Spectrum Disorder. *Basic & Clinical Pharmacology & Toxicology*. 2018;123(1):42–50. <https://doi.org/10.1111/bcpt.12970>
- Sukasem C, Hongkaew Y, Ngamsamut N, Puangpetch A, Vanwong N, Chamnanphon M, Chamkrachangpada B, Sinrachatanant A, Limsila P. *Impact of Pharmacogenetic Markers of CYP2D6 and DRD2 on Prolactin Response in Risperidone-Treated Thai Children and Adolescents With Autism Spectrum Disorders*. *Journal of Clinical Psychopharmacology*. 2016;36(2):141–146. <https://doi.org/10.1097/JCP.0000000000000474>
- Wehry AM, Ramsey L, Dulemba SE, Mossman SA, Strawn JR. Pharmacogenomic Testing in Child and Adolescent Psychiatry: An Evidence-Based Review. *Current Problems in Pediatric and Adolescent Health Care*. 2018;48(2):40–49. <https://doi.org/10.1016/j.cppeds.2017.12.003>
- Youngster I, Zachor DA, Gabis LV, Bar-Chaim A, Benveniste-Levkovitz P, Britzi M, Soback S, Ziv-Baran T, Berkovitch M. CYP2D6 genotyping in paediatric patients with autism treated with risperidone: a preliminary cohort study. *Developmental Medicine & Child Neurology*. 2014;56(10):990–994. <https://doi.org/10.1111/dmcn.12470>

Коллектив авторов:

Иващенко Дмитрий Владимирович — кандидат медицинских наук. Научный сотрудник отдела персонализированной медицины НИИ МПМ, доцент кафедры детской психиатрии и психотерапии ФГБОУ ДПО «Российская медицинская академия непрерывного профессионального образования» Министерства Здравоохранения РФ. E-mail: dvi1991@yandex.ru.

Буромская Нина Ивановна — заведующая отделением, ГБУЗ «Научно-практический центр психического здоровья детей и подростков им. Г.Е. Сухаревой» Департамента здравоохранения г. Москвы. E-mail: ogirra@mail.ru

Шиманов Павел Викторович — заведующий отделением, ГБУЗ «Научно-практический центр психического здоровья детей и подростков им. Г.Е. Сухаревой» Департамента здравоохранения г. Москвы. E-mail: meroving83@mail.ru

Дейч Роман Витальевич — заведующий отделением, ГБУЗ «Научно-практический центр психического здоровья детей и подростков им. Г.Е. Сухаревой» Департамента здравоохранения г. Москвы. E-mail: rdeitch@yandex.ru

Рыжикова Кристина Анатольевна — научный сотрудник отдела молекулярной медицины НИИ МПМ ФГБОУ ДПО «Российская медицинская академия непрерывного профессионального образования» Министерства Здравоохранения РФ. E-mail: kriistinkaa@mail.ru

Гришина Елена Анатольевна — кандидат биологических наук, доцент, заместитель директора НИИ МПМ ФГБОУ ДПО «Российская медицинская академия непрерывного профессионального образования» Министерства Здравоохранения РФ. E-mail: gelana2010@yandex.ru

Шевченко Юрий Степанович — доктор медицинских наук, профессор, заведующий кафедрой детской психиатрии и психотерапии ФГБОУ ДПО «Российская медицинская академия непрерывного профессионального образования» Министерства Здравоохранения РФ. E-mail: shevchenko2010@mail.ru

Сычев Дмитрий Алексеевич — член-корреспондент РАН, доктор медицинских наук, профессор, заведующий кафедрой клинической фармакологии и терапии, ректор ФГБОУ ДПО «Российская медицинская академия непрерывного профессионального образования» Министерства Здравоохранения РФ. E-mail: Dmitry.alex.sychev@gmail.com

Генетические и эпигенетические аспекты коморбидности депрессии и соматических заболеваний

Рукавишников Г.В.¹, Кибитов А.О.^{1,2,3}, Мазо Г.Э.^{1,3}, Незнанов Н.Г.¹

¹ФГБУ «Национальный медицинский исследовательский центр психиатрии и неврологии им. В.М. Бехтерева» Минздрава России, г. Санкт-Петербург, 192019, Россия

²ФГБУ «Национальный медицинский исследовательский центр психиатрии и наркологии им. В.П. Сербского» Минздрава России, г. Москва, 119034, Россия

³Российский национальный консорциум по психиатрической генетике

Резюме. В формировании депрессивной симптоматики и коморбидных соматических нарушений оказывается задействован каскад общих биологических компонентов, имеющих генетический базис, и, вероятно, общие триггеры, способствующие реализации генетически заложенного риска. Это дает основания предположить, что при определенных условиях может манифестировать как одно заболевание, так и кластер различных по феноменологическим характеристикам расстройств, объединенных общими генетически опосредованными патофизиологическими механизмами. На основании анализа эпидемиологических, клинических, патофизиологических и генетических исследований нами была обоснована гипотеза кластерной генетической коморбидности депрессии и соматических заболеваний.

Ключевые слова: депрессия, соматические заболевания, коморбидность, генетика.

Genetic and epigenetic aspects of depression and somatic disorders comorbidity

Rukavishnikov G.V.¹, Kibitov A.O.^{1,2}, Mazo G.E.¹, Neznanov N.G.¹

¹Bekhterev National Medical Research Center for Psychiatry and Neurology, Saint-Petersburg, Russian Federation

²Serbsky National Medical Research Center on Psychiatry and Addictions, Moscow, Russian Federation

Summary. Complicated cascade of shared biological components with a genetic basis and, probably, common triggers of the genetically posed risk are involved in the comorbidity of depressive symptoms and somatic disorders. This suggests that, under certain conditions, it can manifest both a single disease and a cluster of disorders with different phenomenological characteristics, united by common genetically mediated pathophysiological mechanisms. Based on the analysis of epidemiological, clinical, pathophysiological and genetic studies, we substantiated the hypothesis of cluster genetic comorbidity of depression and somatic diseases.

Keywords: depression, somatic disorders, comorbidity, genetics.

В настоящее время в литературе имеются данные о том, что высокий уровень коморбидности психических и соматических нарушений не является случайностью, а формируется в результате реализации общих патофизиологических механизмов с высоким уровнем генетического влияния [1,2]. Это приводит к повышению риска одновременного или близкого по срокам манифеста для обоих вариантов патологии.

Депрессия и большинство коморбидных ей соматических заболеваний относятся к обширному классу болезней наследственного предрасположения, мультифакториального характера и полигенной природы [1]. Современные исследования показали наличие множества общих генетических вариантов для широкого спектра заболеваний наследственного предрасположения (сердечно-сосудистые заболевания (ССЗ), онкологические заболевания, диабет, нейродегенеративные заболевания) [6]. Генетический риск развития этих заболеваний формируется за счет множества генетических вариантов (генетических полиморфизмов) значительного числа генов [6], что является проявлением полигенной природы этих заболеваний.

Сравнительно невысокий риск наследуемости депрессии (37-38%) при её высокой популяционной частоте (10-12%) дает основания предпола-

гать, что её генетическое распределение сходно с таковым для многих широко распространенных соматических заболеваний (кардиометаболического синдрома, сахарного диабета 2 типа и проч.) [1]. Наличие общих, патофизиологических механизмов формирования (системное воспаление, метаболические и эндокринные нарушения, дисфункции окислительных, иммунных процессов и молекулярных клеточных каскадов) депрессии и соматических заболеваний даёт возможность говорить о наличии в этом случае общего кластера генетического риска.

Так систематический обзор Amare A.T. и соавт. продемонстрировал высокий уровень генетического перекрытия между аффективными расстройствами и такими заболеваниями, как сахарный диабет II типа, ишемическая болезнь сердца и гипертоническая болезнь, а также такими рисками ССЗ, как повышенное артериальное давление, ожирение, нарушения липидного обмена и инсулинорезистентность. Авторы обзора выявили 24 потенциальных гена с возможным плейотропным эффектом, которые могут быть общими как для расстройств настроения, так и для ССЗ [4].

Таким образом, в формировании депрессивной симптоматики и коморбидных соматических нарушений оказывается задействован каскад об-

щих биологических компонентов, имеющих генетический базис, и, вероятно, общие триггеры, способствующие реализации генетически заложенного риска. Это дает основания предположить, что при определенных условиях может манифестировать как одно заболевание, так и кластер различных по феноменологическим характеристикам расстройств, объединенных общими генетически опосредованными патофизиологическими механизмами. На основании анализа эпидемиологических, клинических, патофизиологических и генетических исследований нами была обоснована гипотеза кластерной генетической коморбидности депрессии и соматических заболеваний, которая предполагает, что наследуется не одно заболевание, а ряд (кластер) заболеваний, имеющих критически важные общие звенья этиопатогенеза (нейромедиация, нейроэндокринные взаимодействия, иммунитет, периферические и центральные метаболические нарушения). Эти заболевания объединены в единый кластер наследования, имеющий общий генетический бэкграунд [1,2]. Учитывая трансозологический характер депрессивных нарушений, мы предполагаем, что эта гипотеза может быть применена не только к аф-

фективным нарушениям, но и к широкому кругу психических расстройств.

Знание генов и молекулярных путей, общих для психических расстройств и кардиометаболических расстройств, имеет несколько важных последствий для будущих исследований и клинической практики:

1. Идентификация общих молекулярных путей, вовлеченных в восприимчивость к болезням, подтверждает растущую доказательную базу для кросс-диагностических парадигм лечения. Общие молекулярные пути могут помочь объяснить недавние выводы о снижении смертности из-за ССЗ [3], или улучшенном контроле диабета [5].

2. Дальнейшее изучение перекрывающейся молекулярной патофизиологии может раскрыть новые «мишени» для разработки новых препаратов и может дать подсказки для расширения показаний для существующих лекарств.

3. Изучение механизмов возможного плейотропного эффекта генов и генетических систем и общих патофизиологических механизмов для психических расстройств и соматических заболеваний может помочь в системном анализе и стратификации пациентов в рамках преодоления клинической и генетической гетерогенности этих заболеваний.

Список литературы/References

1. Незнанов Н.Г., Мазо Г.Э., Рукавишников Г.В., Кибитов А.О. Депрессия как предиктор соматических заболеваний: патофизиологические предпосылки и генетический риск. Успехи физиологических наук. 2017;48(4):29-39. [Neznanov NG, Mazo GE., Rukavishnikov GV, Kibitov AO. *Depressija kak prediktor somaticheskikh zabolevanij: patofiziologicheskie predposylki i geneticheskij risk. Uspehi fiziologicheskikh nauk.* 2017;48(4):29-39. (In Russ.)]
2. Незнанов Н.Г., Мазо Г.Э., Рукавишников Г.В., Кибитов А.О. Прогностическая роль депрессии в качестве предиктора манифестации хронических соматических заболеваний. Терапевтический архив. 2018; 90(12):122—132. [Neznanov NG, Mazo GE., Rukavishnikov GV, Kibitov AO. *Prognosticheskaja rol' depressii v kachestve prediktora manifestacii hronicheskikh somaticheskikh zabolevanij. Terapevticheskij arhiv.* 2018;90(12):122—132. (In Russ.)]
3. Acharya T, Acharya S, Tringali S, Huang J. Association of antidepressant and atypical antipsychotic use with cardiovascular events and mortality in a veteran population. *Pharmacotherapy* 2013;33:1053–1061
4. Amare AT, Schubert KO, Klingler-Hoffmann M, Cohen-Woods S, Baune BT. The genetic overlap between mood disorders and cardiometabolic diseases: a systematic review of genome wide and candidate gene studies. *Transl Psychiatry.* 2017;7(1):e1007. doi:10.1038/tp.2016.261
5. Brieler JA, Lustman PJ, Scherrer JF, Salas J, Schneider FD. Antidepressant medication use and glycaemic control in co-morbid type 2 diabetes and depression. *Fam Pract* 2016;33:30–36
6. Hollands G.J., French D.P., Griffin S.J., Prevost A.T., Sutton S., King S., Marteau T.M. The impact of communicating genetic risks of disease on risk-reducing health behaviour: systematic review with meta-analysis. *BMJ.* 2016;352:i1102. doi:10.1136/bmj.i1102

Сведения об авторах

Рукавишников Г.В. — к.м.н., научный сотрудник отделения эндокринологической психиатрии ФГБУ «Национальный медицинский исследовательский центр психиатрии и неврологии им. В.М. Бехтерева» Минздрава России, г. Санкт-Петербург, 192019, Россия. E-mail: grigory_v_r@mail.ru

Мазо Г.Э. — д.м.н., ученый секретарь, рук. отделения эндокринологической психиатрии, ФГБУ «Национальный медицинский исследовательский центр психиатрии и неврологии им. В.М. Бехтерева» Минздрава России, г. Санкт-Петербург, E-mail: galina-mazo@yandex.ru

Кибитов А.О. — д.м.н., руководитель лаборатории молекулярной генетики ФГБУ «Национальный медицинский исследовательский центр психиатрии и наркологии им. В.П.Сербского» Минздрава России; ведущий научный сотрудник отделения эндокринологической психиатрии, ФГБУ «Национальный медицинский исследовательский центр психиатрии и неврологии им. В.М. Бехтерева» Минздрава России, г. Санкт-Петербург, E-mail: druggen@mail.ru

Незнанов Н.Г. — д.м.н., профессор, директор ФГБУ «Национальный медицинский исследовательский центр психиатрии и неврологии им. В.М. Бехтерева» Минздрава России, г. Санкт-Петербург.

DOI : 10.31363/2313-7053-2019-4-1-80-81

Хромосомные аномалии и вариации числа копий последовательностей ДНК в группе детей с недифференцированными формами нарушения психики

Куриная О.С.^{1,2}, Юров И.Ю.^{1,2,3}, Ворсанова С.Г.^{1,2}

¹Обособленное структурное подразделение «Научно-исследовательский клинический институт педиатрии им. академика Ю.Е. Вельтищева» Федерального государственного бюджетного образовательного учреждения высшего образования «Российский национальный исследовательский медицинский университет им. Н.И. Пирогова», г. Москва, Российская Федерация

²Федеральное государственное бюджетное научное учреждение «Научный центр психического здоровья», г. Москва, Российская Федерация

³Федеральное государственное бюджетное образовательное учреждение дополнительного профессионального образования «Российская медицинская академия непрерывного профессионального образования», г. Москва, Российская Федерация

Резюме. Генетические факторы нарушения психики у детей в настоящее время не вызывают сомнения. В настоящей работе показано, что с помощью молекулярного кариотипирования в сочетании с оригинальными биоинформатическими методами возможно выявление геномной патологии, анализ которой позволяет корректно и эффективно определять генетические факторы психических расстройств у детей.

Ключевые слова: хромосомные аномалии, вариации числа копий последовательностей ДНК, нарушения психики, молекулярное кариотипирование.

Chromosomal abnormalities and copy number variations in children with idiopathic mental illness

Kurinnaia O.S.^{1,2}, Iourov I.Y.^{1,2,3}, Vorsanova S.G.^{1,2}

¹Academician Y.E. Veltishchev Research Clinical Institute of Pediatrics, Pirogov Russian National University, Moscow, Russia

²Mental Health Research Center, Moscow, Russia

³Russian Medical Academy of Continuous Postgraduate Education, Moscow, Russia

Summary. Genetic factors of mental illness are generally recognized. Here, it is shown that molecular karyotyping in combination with original bioinformatics methods offers the opportunity for effective uncovering genomic pathology, which may provide correct data on genetic factors for mental disorders in children.

Keywords: chromosomal abnormalities, copy number variations, mental illness, molecular karyotyping

Цель: Целью настоящего исследования явился анализ хромосомных аномалий и вариаций числа копий последовательностей ДНК (CNV) в группе детей с недифференцированными формами нарушения психики с помощью цитогенетических, молекулярно-цитогенетических и биоинформатических технологий.

Пациенты и методы: В работе исследовались клетки крови 513 детей с недифференцированными формами нарушения психики в возрасте от 3 месяцев до 17 лет (средний возраст пациентов: 5 лет; 272 мальчика и 241 девочка) с помощью цитогенетических, молекулярно-цитогенетических (молекулярное кариотипирование; разрешение не менее 1000 пн), и оригинальных биоинформатических методов [1, 2].

Результаты: С помощью цитогенетического метода было выявлено 67 случаев хромосомных аномалий из 513 (13,1%), а в 32 случаях у пациентов была выявлена хромосомная нестабильность (6,2%). Примечательно, что ранее при раннем детском аутизме и умственной отстало-

сти хромосомные аномалии, как правило, обнаруживались классическими цитогенетическими методами примерно в 7 % случаев [4]. С помощью молекулярного кариотипирования и последующего биоинформатического анализа геномные вариации были выявлены у 484 из 513 пациентов (94,3%): несбалансированные хромосомные и геномные перестройки — у 163 пациентов (31,8%), CNV — у 246 пациентов (47,9%), интрагенные перестройки (CNV) — у 65 пациентов (12,7%), сегментные потери гетерозиготности (унипарентальные дисомии) — у 10 пациентов (1,9%). Таким образом, сочетание вышеуказанных методов позволило обнаружить повышенную частоту численных и структурных хромосомных аномалий, и геномных перестроек у детей с недифференцированными формами нарушения психики. Более того, использование оригинальных биоинформатических методов дало возможность оценить причинно-следственную связь между геномными/хромосомными перестройками, патологическими процессами, возникшими за счет нарушения генов, изме-

ненных за счет вариаций генома, и аномалиями функционирования головного мозга [3].

Заключение: Роль генетических факторов в возникновении нарушений психики, включая недифференцированные формы аутизм и умственной отсталости, в настоящее время не вызывает сомнения. Изучение геномных перестроек и аномалий при различных нервных и психических заболеваниях у детей актуально для современ-

ной психиатрической генетики. В данной работе показано, что применение метода молекулярного кариотипирования в сочетании с использованием биоинформатических методов необходимо для корректного и эффективного изучения генетических факторов нарушения психики у детей. Работа выполнена при финансовой поддержке РФФИ и СИТМА в рамках научного проекта № 18-515-34005.

Литература/References

1. Iourov IY. *Cytogenomic bioinformatics: practical issues. Current Bioinformatics.* 2019;14:372-373. doi: 10.2174/157489361405190628122156
2. Iourov IY, Vorsanova SG, Yurov YB. *In silico molecular cytogenetics: a bioinformatic approach to prioritization of candidate genes and copy number variations for basic and clinical genome research. Molecular Cytogenetics.* 2014;7:98. doi:10.1186/s13039-014-0098-z
3. Iourov IY, Vorsanova SG, Yurov YB. *Pathway-based classification of genetic diseases. Molecular Cytogenetics.* 2019;12:4. doi:10.1186/s13039-019-0418-4
4. Vorsanova SG, Voinova VYu., Yurov IY, Kurinnaya OS, Demidova IA, Yurov YB. *Cytogenetic, molecular-cytogenetic, and clinical-genealogical studies of mothers of children with autism: a search of familial genetic markers of autistic disorders. Neuroscience and Behavioural Physiology.* 2010;40(7):745-756. doi:10.1007/s11055-010-9321-5

Сведения об авторах

Куринная Оксана Сергеевна — кандидат биологических наук, старший научный сотрудник, ОСП «Научно-исследовательский клинический институт педиатрии им. академика Ю.Е. Вельтищева» ФГБОУ ВО «Российский национальный исследовательский медицинский университет им. Н.И. Пирогова»; ФГБНУ «Научный центр психического здоровья». E-mail: kurinnaiaos@mail.ru.

Юров Иван Юрьевич — доктор биологических наук, профессор РАН, заведующий лабораторией, ОСП «Научно-исследовательский клинический институт педиатрии им. академика Ю.Е. Вельтищева» ФГБОУ ВО «Российский национальный исследовательский медицинский университет им. Н.И. Пирогова»; ФГБНУ «Научный центр психического здоровья»; ФГБОУ ДПО «Российская медицинская академия непрерывного профессионального образования». E-mail: ivan.iourov@gmail.com.

Ворсанова Светлана Григорьевна — доктор биологических наук, профессор, заслуженный деятель науки РФ, академик РАЕ, заведующая лабораторией, ОСП «Научно-исследовательский клинический институт педиатрии им. академика Ю.Е. Вельтищева» ФГБОУ ВО «Российский национальный исследовательский медицинский университет им. Н.И. Пирогова»; ФГБНУ «Научный центр психического здоровья». E-mail: svorsanova@mail.ru.

DOI : 10.31363/2313-7053-2019-4-1-82-83

Использование моделей полигенного риска для предсказания развития униполярной депрессии и суицидального поведения на основании черт тревожного ряда как эндофенотипов

Казанцева А.В.¹, Еникеева Р.Ф.¹, Давыдова Ю.Д.¹, Валинуров Р.Г.², Ахмерова И.Ю.², Малых С.Б.³, Лобаскова М.М.³, Хуснутдинова Э.К.¹

¹Институт биохимии и генетики — обособленное структурное подразделение Федерального государственного бюджетного научного учреждения Уфимского федерального исследовательского центра Российской академии наук, Уфа, Россия

²ГБУЗ РБ Республиканская клиническая психиатрическая больница, Уфа, Россия

³Федеральное государственное научное учреждение Психологический институт Российской академии образования, Москва

Резюме. В настоящей работе было проведено конструирование моделей полигенного риска (PRS), связанных с индивидуальными различиями в уровне тревожности, излишние значения которой являются эндофенотипом развития депрессии и суицидального поведения, на основании результатов генотипирования 63 полиморфных вариантов генов серотонинергической, гипоталамо-гипофизарно-надпочечниковой и нейротрофической систем, а также оценки относительной длины теломерных повторов. Логистический регрессионный анализ показал, что PRS модели, основанные на вариациях в уровне нейротизма ($P < 0,2$), обладали прогностической силой к снижению риска развития УД ($P_{0.2} = 0,033$, $\beta = -5,24$, $r^2 = 0,78$) в группе женщин, указывая на важность учета половой принадлежности в ходе построения PRS моделей.

Ключевые слова: депрессия, суицид, оценка полигенного риска, относительная длина теломерных повторов.

Polygenic risk score models based on anxiety-related traits as endophenotypes to predict unipolar depression and suicidal behavior

Kazantseva A.V.¹, Enikeeva R.F.¹, Davydova Yu.D.¹, Valinurov R.G.², Ahmerova I.Yu.², Malykh S.B.³, Lobaskova M.M.³, Khusnutdinova E.K.¹

¹Institute of Biochemistry and Genetics — Subdivision of the Ufa Federal Research Centre of the Russian Academy of Sciences, Ufa, Russia

²Republican Clinical Psychiatric Hospital, Ufa, Russia

³Psychological Institute, Russian Academy of Education, Moscow, Russia

Summary. The present study included the construction of polygenic risk score (PRS) models of individual differences in anxiety level, which increased values represent the endophenotype of depression and suicidal behavior, to predict these psychopathologies based on genotyping of 63 SNPs of serotonergic, hypothalamic-pituitary-adrenal and neurotrophic factors systems together with the relative leukocyte telomere length. According to logistic regression analysis, PRS models of individual differences in Neuroticism (EPI) ($P < 0,2$) predicted decreased risk of unipolar depression ($P_{0.2} = 0,033$, $\beta = -5,24$, $r^2 = 0,78$) in women, which points to the necessity to consider sex during polygenic risk score analysis.

Keywords: depression, suicide, polygenic risk score, leukocyte telomere length.

В последнее время для оценки риска развития заболевания все большую популярность приобретает метод конструирования моделей полигенного риска (polygenic risk score), в том числе, и в области психиатрии.

Целью настоящей работы являлась оценка основного эффекта 63 полиморфных вариантов генов серотонинергической, гипоталамо-гипофизарно-надпочечниковой и нейротрофической систем в развитии униполярной депрессии (УД) и суицидального поведения (попыток суицида, СП) с помощью конструирования моделей логистической регрессии с учетом половой и этнической принадлежности. Было проведено конструирование моделей полигенного риска (PRS),

связанных с индивидуальными различиями в уровне тревожности, излишние значения которой являются эндофенотипом развития УД и СП. На основании этих PRS моделей был оценен прогностический потенциал для оценки риска развития этих психопатологий. Оценка различий в средней относительной длине теломерных повторов (ОДТ) между индивидами с депрессией и контрольными донорами осуществлялась для использования в качестве прогностического критерия развития УД.

В исследовании приняли участие 240 индивидов (90% женщин; 111 русских, 129 татар; ср. возр. $42,04 \pm 14,71$ лет) — пациенты с униполярной депрессией (МКБ-10: F33, F32.0x, F32.2), проходившие лечение в Республиканской психиатрической

больнице №1 г. Уфы МЗ РБ. Группа индивидов, совершивших попытку самоубийства, составляла 241 человек (64% женщин; 131 русский, 110 татар; ср. возр. $31,84 \pm 14,79$ лет), находящийся в момент забора крови в реанимационном отделении городской больницы №21 г. Уфы. Контрольная группа состояла из 359 психически здоровых доноров, соответствующих по возрасту, половой и этнической принадлежности выборкам пациентов (64% женщин; 131 русский, 110 татар; ср. возр. $31,84 \pm 14,79$ лет). Для оценки индивидуального уровня тревожности (с помощью опросников EPI — «нейротизм» и TCI-125 — «избегание ущерба») была использована выборка психически здоровых индивидов ($N=652$) (75% женщин; 175 русских, 306 татар, 171 метис; ср. возр. $19,81 \pm 2,65$ лет).

Генотипирование полиморфных вариантов проводили методом ПЦР, ПЦР с флуоресцентной детекцией (FLASH/RTAS), генотипированием на платформе SNPlex™ (Applied Biosystems). Оценка полигенного риска развития УД и СП проводилась на основании PRS моделей, сконструированных для предсказания различий в уровне тревожности у индивидов без психических расстройств, и у индивидов с СП для оценки риска развития депрессии. PRS модели были основаны на включении переменных с разным уровнем значимости ($P < 0,1$; $P < 0,2$; $P < 0,5$). Количественный анализ ОДТ выполнялся с помощью ПЦР в реальном времени по методике, описанной ранее (Sawthorn, 2002). Статистическая обработка результатов проводилась с использованием логистической и линейной регрессии (PLINK v.1.09, STATA).

Сведения об авторах

Казанцева Анастасия Валерьевна — к.б.н., с.н.с.; Институт биохимии и генетики — обособленное структурное подразделение Федерального государственного бюджетного научного учреждения Уфимского федерального исследовательского центра Российской академии наук, г.Уфа, E-mail: kazantsa@mail.ru

Еникеева Рената Фануровна — к.б.н., м.н.с.; Институт биохимии и генетики — обособленное структурное подразделение Федерального государственного бюджетного научного учреждения Уфимского федерального исследовательского центра Российской академии наук, г. Уфа E-mail: kanzafarova.renata@yandex.ru

Давыдова Юлия Дмитриевна аспирант; Институт биохимии и генетики — обособленное структурное подразделение Федерального государственного бюджетного научного учреждения Уфимского федерального исследовательского центра Российской академии наук, 450054, г. Уфа, E-mail: julia.dmitrievna@list.ru

Валинуров Ринат Гаянович — гл. врач, д.м.н., проф.; Государственное бюджетное учреждение здравоохранения Республики Башкортостан Республиканская клиническая психиатрическая больница, 450069, г. Уфа, E-mail: UFA.RKPB1@doctorr.ru

Ахмерова Инесса Юрьевна — заместитель главного врача по лечебной работе, врач-психиатр Государственное бюджетное учреждение здравоохранения Республики Башкортостан Республиканская клиническая психиатрическая больница, 450069, г. Уфа,

Малых Сергей Борисович — д. психол. н., член-корр. РАО, зав. лабораторией, проф.; Федеральное государственное научное учреждение Психологический институт Российской академии образования, Москва, E-mail: sbmalykh@mail.ru

Лобаскова Марина Михайловна — к. психол.н., с.н.с.; Федеральное государственное научное учреждение Психологический институт Российской академии образования, Москва, E-mail: lobaskovamm@mail.ru

Хуснутдинова Эльза Камилевна — д.б.н., проф., член-корреспондент РАО, И.о. директора Института биохимии и генетики — обособленного структурного подразделения Федерального государственного бюджетного научного учреждения Уфимского федерального исследовательского центра Российской академии наук, 450054, г. Уфа, E-mail: elzakh@mail.ru

В ходе линейного регрессионного анализа были сконструированы PRS модели вариаций в уровне тревожности (как эндофенотипа депрессии и суицидального поведения) как в общей выборке, так и с учетом половых и этнических различий. Дальнейший логистический регрессионный анализ показал, что PRS модели, основанные на вариациях в уровне нейротизма ($P < 0,2$), обладали прогностической силой к снижению риска развития УД ($P_{0.2}=0,033$, $\beta=-5,24$, $r^2=0,78$) в группе женщин. Эта модель включала локусы генов *NGF rs12145726*, *NRXN1 rs12995518*, *rs17572910*, *NXP1 rs10272916*, *NTRK2 rs1443445*, *BDNF rs1491850*, *NTRK3 rs1435402*, *rs7170062*, *rs11073767*, *rs11629691*, *rs7176520*, *MAOB rs6651806*. В группе русских была выявлена тенденция для возможной прогностической силы PRS модели риска СП ($P_{0.1}=0,129$, $\beta=-0,935$, $r^2=0,08$), состоящей из вариантов генов *HTR1B rs6296*, *TPH1 rs1800532*, *HTR2A rs6311*, для оценки риска развития УД. При сравнении относительной длины теломерных повторов (ОДТ) между индивидами с УД и здоровыми донорами, первые демонстрировали тенденцию к снижению ОДТ ($\beta=-0,11$, $P=0,102$) в общей выборке.

Полученные результаты указывают на этно- и гендер-специфичный характер моделей полигенного риска и на общность генетических маркеров риска развития УД и СП, уровня тревожности у здоровых индивидов и клинических форм УД. Использование относительной длины теломерных повторов как прогностического критерия развития УД возможно на уровне тенденции.

DOI : 10.31363/2313-7053-2019-4-1-84-85

Крысы, нокаутные по гену дофаминового транспортёра, как новая доклиническая модель гипер- и гипо-дофаминергических состояний

Суханов И.М.¹, Лео Д.², Тур М.А.¹, Белозерцева И.В.¹, Савченко А.А.¹, Гайнетдинов Р.Р.^{3,4}¹Институт фармакологии им. А.В. Вальдмана, Первый Санкт-Петербургский государственный медицинский университет им. акад. И.П. Павлова, Санкт-Петербург, Россия²Университет Монса, Монс, Бельгия³Институт трансляционной биомедицины, Санкт-Петербургский государственный университет, Санкт-Петербург, Россия⁴Российский национальный консорциум по психиатрической генетике

Резюме. Линия крыс без функционального дофаминового транспортёра (DAT-KO крысы) была создана относительно недавно. Отсутствие DAT проявляется у этих животных двигательной гиперактивностью и когнитивными нарушениями. В наших исследованиях было продемонстрировано, что введение амфетамина и метилфенидата снижает гиперактивность у данных животных. При блокаде синтеза дофамина у DAT-KO крыс у животных развивается выраженный дефицит этого нейромедиатора, что на поведенческом уровне проявляется двигательной гипоактивностью и катаlepsией. Данные поведенческие изменения могут быть обращены введением леводопы, антипаркинсонического лекарственного средства. Полученные результаты подтверждают полезность линии DAT-KO крыс для моделирования нейropsychических расстройств, в основе которых лежат нарушения дофаминовой нейротрансмиссии.

Ключевые слова: дофамин, генетически модифицированные животные, крысы, доклинические исследования, СДВГ, болезнь Паркинсона.

Dopamine transporter knockout rats as the new preclinical model of hyper- and hypo-dopaminergic disorders

Sukhanov I.¹, Leo D.², Tur M.A.¹, Belozertseva I.V.¹, Savchenko A.¹, Gainetdinov R.R.³¹Valdman Institute of Pharmacology, Pavlov First Saint Petersburg State Medical University, Saint Petersburg, Russia²Université de Mons, Mons, Belgium³Institute of Translational Biomedicine, Saint Petersburg State University, Saint Petersburg, Russia

Summary. Rat line lacking the dopamine transporter (DAT-KO rats) was recently developed. Lack of DAT in these mutants manifests behaviorally as spontaneous hyperactivity and cognitive deficits. It has been shown that d-amphetamine and methylphenidate paradoxically calm down these animals. Also, the inhibition of dopamine synthesis in DAT-KO rats represents a straightforward approach for developing the model of severe dopamine deficiency exhibiting characteristic akinetic phenotype which can be reversed by treatment with L-DOPA that used in Parkinson's disease. These results support the usefulness of DAT-KO rats as models of the disorders associated with dopaminergic dysfunction.

Keywords: dopamine, genetically modified animals, rats, preclinical studies, ADHD, Parkinson's disease.

Несмотря на то, что дофаминовые нейроны составляют менее 1% от общей популяции клеток ЦНС, нарушения их работы лежат в основе патогенеза целого ряда нейропсихических расстройств, включая болезнь Паркинсона, шизофрению, маниакально-депрессивный психоз, обсессивно-компульсивное расстройство, а также зависимости от психоактивных веществ. Дофаминовый транспортёр (dopamine transporter, DAT) — один из основных белков, вовлечённых в метаболизм дофамина в ЦНС, с помощью которого осуществляется обратный захват дофамина из синаптической щели.

Первые линии генетически модифицированных мышей со сниженной экспрессией DAT были созданы более 15 лет назад в Университете Дьюка (США). Данные линии включают: 1) мышей без функционального DAT (DAT-KO) и 2) мышей со сниженным до 90% уровнем экспрессии

DAT. Эти линии являются, пожалуй, самыми известными и одними из наиболее используемых генетически модифицированных животных в нейропсихофармакологии. Исследования на DAT-KO мышах позволили получить информацию о базовых принципах дофаминовой нейротрансмиссии, механизмах действия различных психотропных препаратов, взаимодействии важнейших нейромедиаторных систем ЦНС, а также о патофизиологических механизмах расстройств, связанных с нарушением дофаминовой нейротрансмиссии. Дальнейшие исследования, однако, настоятельно требовали разработки новых объектов/расширения спектра видов экспериментальных животных в связи с ограниченностью изучения ряда поведенческих реакций на мышах. DAT-KO крысы были созданы на основе аутбредных крыс стока Wistar Han путем редактирования генома с использованием нуклеаз с «цинковыми пальцами» (zinc fingers) в

SAGE Labs (Сент-Луис, Миссури, США) при финансовой поддержке фармацевтической компании Hoffmann-La Roche. У данной линии генетически модифицированных крыс отсутствует функциональный DAT благодаря делеции 5 нуклеотидов и инсерции раннего стоп-кодона в ген Slc6a3.

Выключение DAT приводит к тому, что уже у крыс в возрасте 1 месяц развивается выраженная гиперактивность, которая сохраняется как минимум до 4 месяцев. Известно, что психостимуляторы, такие как амфетамин и метилфенидат, используют в клинической практике для терапии пациентов, страдающих синдромом дефицита внимания с гиперактивностью (СДВГ). Если под действием амфетамина (1; 2; 3; 4 мг/кг, в/б) и метилфенидата (1,2; 2,5; 5 мг/кг, в/б) у крыс «дикого типа» и гетерозиготных животных развивалась выраженная дозозависимая гиперактивность, то у крыс без функционального DAT, введение данных психостимуляторов вызывало не повышение, а снижение двигательной активности (как горизонтальной, так и вертикальной). Аналогичное снижение двигательной гиперактивности у крыс без DAT вызывало введение RO5203648 (3 мг/кг, в/б), агониста рецепторов, ассоциированных со следовыми аминами, 1-го подтипа.

Для оценки когнитивных нарушений у самцов DAT-KO крыс были использованы: (1) обучение на основе вторичного подкрепления в оперантных камерах и (2) тест избавления подныриванием. Результаты выполненных экспериментов свидетельствуют, что выключение DAT связано с нарушением выработки у крыс оперантной реакции выглядывания в отверстие за пищевое подкрепление, а также к лишению способности решения задачи теста избавления подныриванием. В целом полученные экспериментальные данные могут свидетельствовать о том, что выключе-

ние DAT может вызывать когнитивный дефицит у крыс.

Из данной литературы известно, что под действием ингибитора фермента тирозингидроксилазы альфа-метил-паратирозина у мышей с выключенным DAT резко снижается уровень дофамина в ЦНС, что на системном уровне проявляется развитием двигательной гипоактивности и каталепсии. Результаты опытов с альфа-метил-паратирозином (150 мг/кг, в/б) у крыс без функционального DAT подтверждают данные предшествующих исследований: под действием данного фармакологического агента их двигательная активность снижается практически до нуля (dopamine-deficient DAT-KO крысы, DDD крысы). DDD крысы могут быть экспериментальной моделью болезни Паркинсона с высокой предиктивной валидностью, так как в наших исследованиях было продемонстрировано, что введение комбинации леводопы (20 мг/кг, в/б) и карбидопы (10 мг/кг, в/б), восстанавливает моторную активность у таких животных. Аналогичные результаты были продемонстрированы при тестировании действия ингибитора фермента фосфодиэстеразы 10A MP-10: введение этого соединения (3 мг/кг, в/б) уменьшало каталепсию, которую оценивали как время, проведенное животными в позе «лектора».

В целом, результаты проведенных исследований показывают, что DAT-KO крысы позволяют моделировать как гипер-, так и гиподопаминергические состояния в доклинических исследованиях. Данные модели обладают как внешней, так и предиктивной валидностью и могут быть использованы для разработки новых фармакологических подходов к лечению СДВГ и болезни Паркинсона.

Сведения об авторах

Суханов Илья Михайлович — канд. мед. наук, зав. лабораторией фармакологии поведения отдела психофармакологии Института фармакологии им. А.В. Вальдмана Федерального государственного бюджетного образовательного учреждения высшего образования «Первый Санкт-Петербургский государственный медицинский университет имени академика И.П. Павлова» Министерства здравоохранения Российской Федерации. E-mail: ilia.sukhanov@gmail.com

Лео Дамина — PhD, исследователь отдела нейронаук университета Монса. E-mail: damiana.leo@gmail.com

Тур Маргарита Алексеевна — м.н.с. лаборатории экспериментальных доклинических исследований с виварием отдела психофармакологии Института фармакологии им. А.В. Вальдмана Федерального государственного бюджетного образовательного учреждения высшего образования «Первый Санкт-Петербургский государственный медицинский университет имени академика И.П. Павлова» Министерства здравоохранения Российской Федерации. E-mail: vol4onok_07@mail.ru

Белозерцева Ирина Владимировна — канд. биол. наук, зав. отделом психофармакологии Института фармакологии им. А.В. Вальдмана Федерального государственного бюджетного образовательного учреждения высшего образования «Первый Санкт-Петербургский государственный медицинский университет имени академика И.П. Павлова» Министерства здравоохранения Российской Федерации. E-mail: belozertseva@gmail.com

Савченко Артём Алексеевич — студент 6-го курса факультета «лечебное дело» Федерального государственного бюджетного образовательного учреждения высшего образования «Первый Санкт-Петербургский государственный медицинский университет имени академика И.П. Павлова» Министерства здравоохранения Российской Федерации. E-mail: artjom1996@yandex.ru

Гайнетдинов Рауль Радикович — канд. мед. наук, директор Института трансляционной биомедицины Федерального государственного бюджетного образовательного учреждения высшего образования «Санкт-Петербургский государственный университет». E-mail: gainetdinov.raul@gmail.com

DOI : 10.31363/2313-7053-2019-4-1-86-87

Генетические аспекты немоторных проявлений болезни Паркинсона

Сафонова Н.Ю.

ФГБУ «Национальный медицинский исследовательский центр психиатрии и неврологии им. В.М. Бехтерева» Минздрава России, г. Санкт-Петербург, Россия

Резюме. Немоторные симптомы болезни Паркинсона отражают мультисистемную природу расстройства. Немоторные проявления могут быть разными, что позволяет выделить несколько вариантов БП. Выявленные различия в немоторных проявлениях БП, позволяют предполагать различную генетическую природу подтипов БП и соответственно разрабатывать разные подходы к болезнью-модифицирующей терапии.

Ключевые слова: когнитивные расстройства, болезнь Паркинсона, генетические подтипы.

Genetic aspects of non-motor symptoms in Parkinson's disease

Safonova N.Y.

Bekhterev National Medical Research Center for Psychiatry and Neurology, Saint-Petersburg, Russian Federation

Summary. Non-motor symptoms are common in Parkinson's disease and reflect the multisystem nature of the disorder. Parkinson's disease is highly heterogeneous in early clinical features and later outcomes. This makes classifying genetic subgroups of PD relevant to clinical research and practice, particularly if they are prognostically relevant. Non-motor symptoms may be detrimental to patients' functional status and sense of well-being

Keywords: Non-motor symptoms, Parkinson's disease, cognitive disorders, genetic subtypes.

Болезнь Паркинсона (БП) — прогрессирующее нейродегенеративное заболевание, связанное с поражением экстрапирамидных структур головного мозга и нарушением обмена комплекса нейромедиаторов, преимущественно дофамина. БП клинически проявляется сочетанием гипокинезии с ригидностью, тремором покоя и постуральной неустойчивостью [1]. Кроме того, важное влияние на качество жизни пациентов оказывают немоторные проявления БП.

Распространенность БП по эпидемиологическим показателям исследований оценивает общую численность больных с БП по России ~ в 210000 человек, что составляет 120-180/100000 человек [2]. После деменции, эпилепсии и церебрососудистых заболеваний БП является наиболее частой проблемой пожилых людей. При сравнении статистических сведений, опубликованных в разных странах, БП встречается частотой 0,1- 1 % популяции населения. При развитии клинической картины БП происходит не только нарушение обмена дофамина, но и множества других нейромедиаторов. Таким образом, нарушение обмена нейромедиаторов при БП, делает это заболевание гетерогенным, «мультисистемным» по этиопатогенезу [3,4]. Мультисистемность нарушений при БП, связанная с нарушением не только дофаминергической, но и других медиаторных систем, вызывает развитие немоторных проявлений заболевания, включающих в первую очередь, психические и вегетативные симптомы. Психические нарушения при данном заболевании крайне разнообразны и представлены эмоционально-аффективными, когнитивными, поведенческими

расстройствами, психозами, а также, нарушением сна и бодрствования.

Когнитивные нарушения при БП можно выявить при помощи нейропсихологических тестов у 60-95% больных с БП. У подавляющего числа пациентов в первые несколько лет заболевания преобладают легкие или умеренные мнестические нарушения.

Определение подтипов болезни Паркинсона имеет смысл, так как они обуславливают прогноз и терапевтические подходы. Ранее для выделения подтипов БП использовали следующие факторы: возраст, двигательный фенотип, особенности когнитивных нарушений, наличие других немоторных симптомов (нарушения сна, вегетативные нарушения, боль и др.). Наиболее часто выделяют подтипы, основанные на преобладающих двигательных симптомах. Когнитивные подтипы разделяют по количеству вовлеченных в патологический процесс когнитивных доменов, отмечая подтипы с менее благоприятным прогнозом [3]. Многие немоторные проявления БП можно обнаружить еще до появления двигательных нарушений [4,5], они определяют развитие премоторной фазы БП. Немоторные симптомы могут быть в виде изолированных или доминирующих проявлений, или в различных комбинациях с самого начала развития двигательных симптомов до конца заболевания [3]. Некоторые генетические варианты обуславливают специфические немоторные нарушения. Как показывают сопоставления патофизиологических исследований и фенотипических проявлений у больных БП, наличие немоторных проявлений определяет пути распростра-

нения патологического процесса, существующего в трех вариантах [3,5]:

1) Стволово-доминирующий. Развитие заболевания начинается с вовлечения стволовых структур. В клинической картине преобладают нарушения сна (поведенческие нарушения в REM-фазе сна (RBD), вегетативные расстройства);

2) Лимбический. В немоторных проявлениях преобладают аносмия, депрессия, тревога, боль центрального генеза, снижение веса.

3) Когнитивно-доминирующий. Отмечается позднее начало, в клинической картине преобладает амнестический когнитивный дефицит, апатия, тревога, падения

Выявленные различия в немоторных проявлениях БП, позволяют предполагать различную генетическую природу подтипов БП и соответственно разрабатывать разные подходы к болезни-модифицирующей терапии.

Литература/References

1. Голубев В.Л., Левин Я.И., Вейн А.М. *Болезнь Паркинсона и синдром паркинсонизма*. М: МЕДпресс. 1999;416. [Golubev VL, Levin JaI, Vejn AM. *Bolezni' Parkinsona i sindrom parkinsonizma*. М: MEDpress. 1999;416 (in Russ.).]
2. Левин О.С. *Клиническая эпидемиология болезни Паркинсона*. В кн.: *Болезнь Паркинсона и расстройства движений: рук. для врачей: по матер. II Нац. конгресса*. Под ред. С. Н. Иллариошкина, О.С. Левина. М., 2011;5–9. [Levin OS. *Klinicheskaja jepidemiologija bolezni Parkinsona*. V kn.: *Bolezni' Parkinsona i rasstrojstva dvizhenij: ruk. dlja vrachej: po mater. II Nac. kongressa*. Pod red. S. N. Illarioshkina, O.S. Levina. М. 2011; 5–9 (in Russ.).]
3. Слободин Т.Н., Старовойтова Г.А. *Немоторные нарушения при болезни Паркинсона в аспекте клинических портретов пациентов. Терапевтический подход* НЕЙРОNEWS. 2016;8(82):29-34. [Slobodin TN, Starovojtova GN. *Nemotornye narusheniya pri bolezni Parkinsona v aspekte klinicheskikh portretov pacientov. Terapevticheskij podhod* NEJRONES. 2016;8(82):29-34 (in Russ.).]
4. Khoo T.K., Yarnall A.J., Duncan G.W. et al. *The spectrum of nonmotor symptoms in early Parkinson disease*. *Neurology*. 2013. Jan 15. № 80 (3). P. 276-281. doi: 10.1212/WNL.0b013e31827deb74
5. Marras C, Chaudhuri KR. *Nonmotor features of Parkinson's disease subtypes*. *Mov Disord*. 2016 Aug;31(8):1095-102. doi: 10.1002/mds.26510.

Сведения об авторах

Сафонова Наталья Юрьевна — к.м.н., ст.н.с. отделения реабилитации психосоматических больных, Федеральное Государственное Бюджетное Учреждение «Национальный медицинский исследовательский центр психиатрии и неврологии им. В.М. Бехтерева» Министерства здравоохранения Российской Федерации. E-mail: astarta10@yandex.ru

Генетические факторы риска развития синдрома болевой дисфункции височно-нижнечелюстного сустава

Коцюбинская Ю.В.

Федеральное государственное бюджетное учреждение «Национальный медицинский исследовательский центр психиатрии и неврологии им. В.М. Бехтерева» Министерства Здравоохранения Российской Федерации, Санкт-Петербург

Резюме. В настоящее время синдром болевой дисфункции височно-нижнечелюстного сустава не считается исключительно локальным расстройством, а, скорее, рассматривается как клинический исход совместного воздействия множества факторов (местных и системных), действующих одновременно и определяющих в конечном счете манифестацию заболевания. В рамках биопсихосоциальной концепции сформулирована гипотеза о значении для развития СБД ВНЧС полиморфизма генов COMT и ADRB-2, делающих этих лиц «уязвимыми» к развитию у них хронических болевых синдромов. Выяснено, что снижение активности COMT приводит к повышению уровня катехоламинов, в частности таких как адреналин, который способствует образованию стойких болевых состояний посредством стимуляции β_2 -адренергических рецепторов в периферической и центральной нервной системе.

Ключевые слова: синдром болевой дисфункции, височно-нижнечелюстной сустав, соматоформное расстройство, катехол-О-метилтрансфераза, бета-2-адренергический рецептор.

Genetic risk factors of syndrome pain dysfunction of the temporomandibular joint

Kotsiubinskaya J.V.

Federal State Institution «V. M. Bekhterev National Research Medical Center for Psychiatry and Neurology» of the Russian Federation Ministry of Health

Summary. Currently, the syndrome of pain dysfunction of the temporomandibular joint is not considered exclusively a local disorder, but rather is considered as a clinical outcome of the combined effect of many factors (local and systemic), which act simultaneously and determine, ultimately, the manifestation of the disease. In the framework of the biopsychosocial concept, a hypothesis has been formulated about the importance of the polymorphism of the COMT and ADRB-2 genes for the development of SDJ TMJs, which make these individuals “vulnerable” to the development of chronic pain syndromes. It was found that a decrease in COMT activity leads to an increase in the level of catecholamines, in particular, such as adrenaline, which contribute to the formation of persistent pain states by stimulating β_2 -adrenergic receptors in the peripheral and central nervous system.

Key words: pain dysfunction syndrome, temporomandibular joint, somatoform disorder, catechol-O-methyltransferase, beta-2-adrenergic receptor.

Синдром болевой дисфункции (СБД ВНЧС) — одна из самых распространенных патологий височно-нижнечелюстного сустава (СБД ВНЧС), с которой неразрывно связана дискоординация работы жевательных мышц и, в первую очередь, — латеральной крыловидной мышцы. De Souza Tesch R. с соавторами (2019) [2] доказали, что наличие хронической боли у пациентов с СБД ВНЧС, отсутствие видимых повреждений периферических тканей, а также частые жалобы на мышечно-суставные боли в других областях тела связаны с особенностями центральной и периферической ноцицепции (активности в афферентных нервных волокнах, возбуждаемой разнообразными стимулами). В настоящее время СБД ВНЧС не считается исключительно локальным расстройством, а, скорее, рассматривается как клинический исход совместного воздействия множества факторов (местных и системных), действующих одновременно и определяющих, в конечном счете, манифестацию заболевания [4]. В наиболее общем виде изученной и доказанной можно считать точку зрения, согласно

которой развитие СБД ВНЧС (симптоматически сходного с хроническими алгиями в других областях тела) происходит при комплексном взаимодействии различных патофизиологических и психосоциальных влияний. В этой связи многие исследователи считают целесообразным рассматривать этиопатогенез СБД ВНЧС с позиций биопсихосоциального подхода [7].

Статистические данные о СБД ВНЧС как заболевания, во-первых, с расстройством жевания и затруднениями при открывании рта, характеризующимися резким ограничением его функционального диапазона, а во-вторых, с требующими лечения болевыми феноменами в орофациальной области, — варьируются в пределах от 5 до 12% [9], составляя около 10–15% у взрослых и 4–7% у подростков. При этом клинические симптомы болевой дисфункции ВНЧС у взрослых, имеющих сложные стоматологические конструкции, встречаются в пределах до 48% случаев.

В рамках биопсихосоциальной концепции сформулирована гипотеза о значении для развития СБД ВНЧС полиморфизма генов COMT (фер-

мент катехол-О-метилтрансфераза участвующий в катаболизме дофамина, способствует разнообразию биологических функций, включая восприятие боли, настроение, познавательную активность и эмоциональный ответ на физический и эмоциональный стресс) и ADRB-2 (кодирует бета-2-адренергический рецептор), делающих этих лиц «уязвимыми» к развитию у них хронических болевых синдромов. Выяснено, что снижение активности COMT приводит к повышению уровня катехоламинов, в частности таких, как адреналин, который способствует образованию стойких болевых состояний посредством стимуляции β_2 -адренергических рецепторов в периферической и центральной нервной системе [5]. Чем ниже генетически детерминированная ферментативная активность COMT, тем выше болевая чувствительность и выше риск развития СБД ВНЧС [3], особенно, после проведения ортодонтического лечения [8]. Появляется все больше доказательств того, что эффекты COMT (низкая его активность, определяемая по функциональным вариантам генов, способствует высокой болевой чувствительности) являются гендерно диморфными. В префронтальной коре головного мозга человека активность COMT у женщин на 17% ниже, чем у мужчин [2].

Активность ADRB-2 обуславливает катехоламиную активность, влияющую на болевую чувствительность и преимущественно связанную с развитием жевательной миофасциальной боли.

Эта гипотеза подтверждается частыми проявлениями аллодинии и гипералгезии у этой группы пациентов, возможно из-за процессов сенсибилизации путей проведения боли [10]. Это говорит о том, что у людей, которые страдают от боли при СБД ВНЧС, может быть генетически детерминированная уязвимость, не являющаяся уникальной для орофациальной области [6]. Такого рода изначально имеющаяся у будущих пациентов алгическая сенсибилизированность способствует развитию СБД ВНЧС. Ключевой особенностью данного процесса является наличие либо отсутствие боли в орофациальной области, что служит критерием болезни/выздоровления при этом достаточно редком соматоформном расстройстве [1].

В результате комплексного подхода к осмыслению феномена СБД ВНЧС стало ясно, что целостную оценку клинического состояния пациентов с СБД ВНЧС необходимо проводить в рамках многомерной биопсихосоциальной концепции и с учетом влияния хронической боли и дисфункции (которые облигатны при этом расстройстве) на эмоциональный фон больного, его повседневную активность и приверженность к злоупотреблению лекарственными средствами. Таким образом, СБД ВНЧС следует относить к редким соматоформным расстройствам, основными проявлениями которого являются соматоформный болевой синдром в орофациальной области и дисфункция жевательной мускулатуры часто сопровождаемая мышечно-тоническим расстройством.

Литература / Reference

1. Коцюбинская Ю.В., Сафонова Н.Ю. Соматоформное болевое расстройство в орофациальной области // *Медицинский Альфавит*. — Альфамед (Москва). 2018;3/27(364):42-45. <https://elibrary.ru/item.asp?id=36546553> [Kotsiubinskaya YV, Safonova NY. Somatoform pain disorder in the orofacial region. *Medical Alfavit*. — Alfamed (Moscow). 2018;3/27(364):42-45. (In Russ.)]
2. De Souza Tesch R., Ladeira Bonato L., Quinelato V., Ladeira Casado P., Rezende Vieira A., Granjeiro J.M., Góes C. Evaluation of genetic risk related to catechol-O-methyltransferase (COMT) and β_2 -adrenergic receptor (ADRB2) activity in different diagnostic subgroups of temporomandibular disorder in Brazilian patients. *Int J Oral Maxillofac Surg*. 2019;Jul 5;pii: S0901-5027(19)31224-X. doi: 10.1016/j.ijom.2019.06.027.
3. Diatchenko L., Slade G.D., Nackley A.G., Bhalang K., Sigurdsson A., Belfer I., Goldman D., Xu K., Shabalina S.A., Shagin D., Max M.B., Makarov S.S., Maixner W. Genetic basis for individual variations in pain perception and the development of a chronic pain condition. *Hum Mol Genet*. 2005;14(1):135-43. DOI: 10.1093/hmg/ddi013.
4. Greene C.S., Obrez A. Treating temporomandibular disorders with permanent mandibular repositioning: is it medically necessary? *Oral Surg Oral Med Oral Pathol Oral Radiol*. 2015;119(5):489-98. Doi: 10.1016/j.oooo.2015.01.020.
5. Khasar, S.G., Green, P.G., Miao, F.J. and Levine, J.D. Vagal modulation of nociception is mediated by adrenomedullary epinephrine in the rat. *Eur. J. Neurosci*. 2003;17:909-915. DOI:10.1046/j.1460-9568.2003.02503.x
6. Le Resche L., Mancl L.A., Drangsholt M.T., Huang G., Von Korff M. Predictors of onset of facial pain and temporomandibular disorders in early adolescence. *Pain*. 2007;129:269-278.
7. Macfarlane T.V., Kenealy P., Kingdon H.A., Mohlin B., Pilley J.R., Mwangi C.W., Hunter L., Richmond S., Shaw W.C. Orofacial pain in young adults and associated childhood and adulthood factors: results of the population study. United Kingdom. *Community Dent Oral Epidemiol*. 2009;37(5):438-50. Doi: 10.1111/j.1600-0528.2009.00482.x.
8. Slade G.D., Diatchenko L., Ohrbach R., Maixner W. Orthodontic treatment, genetic factors, and risk of temporomandibular disorder. *Semin Orthod*. 2008;14:146-56. DOI:10.1053/j.sodo.2008.02.005.
9. Song H.S., Shin J.S., Lee J., Lee Y.J. Association between temporomandibular disorders, chronic diseases, and ophthalmologic and otolaryngologic disorders in Korean adults: A cross-sectional study. *PLoS One*. 2018;13(1):e0191336. Doi: 10.1371/journal.pone.0191336.

10. Younger J.W., Shen Y.F., Goddard G., Mackey S.C. *Chronic myofascial temporomandibular pain is associated with neural abnormalities in the trigeminal and limbic systems. Pain. 2010;149:222—8.*

Сведения об авторах

Коцюбинская Юлия Вадимовна — к.м.н., ведущий научный сотрудник отделения реабилитации психоневрологических больных ФГБУ «Национальный медицинский исследовательский центр психиатрии и неврологии им. В.М. Бехтерева» МЗРФ, Санкт-Петербург, E-mail: juliak66@rambler.ru

Распространенность аллельных вариантов гена CYP2D6*10 (100C>T, rs1065852) у больных эпилепсией Северо-Западного региона и Сибири

Сивакова Н.А.¹, Шнайдер Н.А.¹, Дмитренко Д.В.², Липатова Л.В.³, Толмачев М.Ю.¹, Насырова Р.Ф.¹

¹Национальный медицинский исследовательский центр психиатрии и неврологии им. В.М. Бехтерева, Санкт-Петербург, Российская Федерация

²Красноярский государственный медицинский университет имени профессора В.Ф. Войно-Ясенецкого, кафедра медицинской генетики и клинической нейрофизиологии, Красноярск, Российская Федерация

³Национальный медицинский исследовательский центр им. В.А. Алмазова, кафедра неврологии и психиатрии, Санкт-Петербург, Российская Федерация

Резюме. Ген CYP2D6 кодирует аминокислотную последовательность цитохрома P4502D6 (CYP2D6) и представляет большой интерес для изучения, в связи с его высокой полиморфной природой и участием в метаболизме многих лекарственных препаратов. Исследование полиморфизма гена CYP2D6 позволяет выявить пациентов со сниженной или быстрой активностью фермента CYP2D6, что влияет на индивидуальные реакции пациента при фармакотерапии. Цель исследования — изучить распространенность аллельных вариантов гена CYP2D6*10 у больных эпилепсией в Северо-Западном и Сибирском регионах России. По результатам исследования были выявлены различия в распространенности аллелей ответственные за «промежуточные» метаболиты в Северо-Западном и Сибирском регионах России, что может быть связано с генетическим дрейфом и накоплением аллелей, характерных для европейской и азиатской популяций.

Ключевые слова: фармакогенетика, эпилепсия, CYP2D6, CYP2D6*10, rs1065852.

The prevalence of CYP2D6*10 (100C> T, rs1065852) gene polymorphism in Russian patients with epilepsy (North-Western and Siberian Districts)

Sivakova N.A.¹, Shnayder N.A.¹, Dmitrenko D.V.², Lipatova L.V.³, Tolmachev M.Y.¹, Nasyrova R.F.¹

¹V.M. Bekhterev National Research Medical Centre for Psychiatry and Neurology, Saint-Petersburg, Russia

²V.F. Voyno-Yasenevsky Krasnoyarsk State Medical University, Department of Medical Genetics and Clinical Neurophysiology, Krasnoyarsk, Russia

³Almazov National Medical Research Centre, Saint-Petersburg, Russia, Department of Neurology and Psychiatry, Saint-Petersburg, Russia

Summary. The gene CYP2D6 is of great interest also due to its highly polymorphic nature and involvement in a high number of medication metabolisms. The presence of polymorphisms in the CYP2D6 gene may modulate enzyme level and activity, thereby affecting individual responses to pharmacological treatment. The purpose of this study was to investigate of CYP2D6*10 polymorphism prevalence in patients with epilepsy in the North-West and the Siberian region of the Russia. The results of the study showed differences in the prevalence of alleles responsible for “intermediate” metabolites in the North-West and Siberian regions of Russia were identified, it's may be associated with genetic drift and accumulation of alleles typical for European and Asian populations.

Keywords: pharmacogenetics, epilepsy, CYP2D6, CYP2D6*10, rs1065852.

Проблема недостаточной эффективности антиэпилептических препаратов (АЭП) и риск возникновения клинически значимых побочных явлений при лечении антиконвульсантами, несмотря на появление новых АЭП, по-прежнему, является актуальной. У больных эпилепсией выявляются значительные индивидуальные различия терапевтического эффекта АЭП — от нормальной и повышенной чувствительности до полной резистентности к одному и тому же препарату. Реакция пациента на противоэпилептическую терапию индивидуальна и определяется целым комплексом молекулярно-генетических, демографических, биохимических и физиологических механизмов. Их недооценка может привести к неудовлетворительному эффекту антиэпилептической терапии по причине неэф-

фективности или раннего развития нежелательных эффектов [Takata A, Kawasaki H et al., 2011]. Изучение молекулярно-генетических и биохимических факторов, влияющих на эффективность и безопасность терапии АЭП, — чрезвычайно важный шаг на пути к персонализированной терапии эпилепсии. В связи с этим существует необходимость разработки персонализированных терапевтических стратегий, учитывающих индивидуальные особенности пациента.

Ведущую роль в метаболизме лекарственных препаратов играют ферменты системы биотрансформации (цитохром P-450), для которых характерен высокий уровень полиморфизма генов, кодирующих соответствующие ферменты. Большинство психотропных препаратов, включая антиконвульсанты, метаболизируются энзимами систе-

мы цитохромов, главным образом изоферментами цитохрома P-450. В последние годы показана важная роль церебрального цитохрома P-450 в передаче сигналов ЦНС. Так, у больных эпилепсией стимуляция активности цитохрома P-450 приводила к нарушениям функции нейростероидов и нарушениям биоэлектрической активности мозга [Шнайдер Н. А., Дмитренко Д. В., Пилюгина М. С., 2008]. Ген *CYP2D6* кодирует аминокислотную последовательность цитохрома P450D6 (*CYP2D6*). Исследование полиморфизма гена *CYP2D6* позволяет выявить пациентов со сниженной или быстрой активностью *CYP2D6*, что требуется подбор индивидуальных, более низких или высоких доз антиэпилептических препаратов, так как применение стандартной среднетерапевтической дозы может привести к избыточному накоплению антиконвульсантов в организме и развитию нежелательных явлений.

Цель исследования: изучить распространенность аллельных вариантов гена *CYP2D6*10* у больных эпилепсией в Северо-Западном и Сибирском регионах России.

Материалы и методы. Прогенотипированы 123 пациента с эпилепсией (53 больных из Северо-Западного региона и 69 пациентов из Сибирского региона) по полиморфизму гена *CYP2D6*10* (100С> Т, rs1065852) методом полимеразной цепной реакции (ПЦР).

Результаты. Частоты встречаемости аллель Т/Т, С/Т и С/С гена *CYP2D6*10* значительно отличались ($P < 0,01$) в двух региональных группах. Частота дикого гомозиготного варианта аллеля С/С гена *CYP2D6*10*, отвечающий за быстрый метаболизм, в Сибирском регионе был самым высоким, в то время как Северо-Западном регионе частота его встречаемости была ниже ($p < 0,001$), и составили 82,6% и 64,2%, соответственно. Частота гетерозиготного варианта С/Т аллеля *CYP2D6*10* («промежуточные» метаболизаторы, отвечающие за умеренную активность энзимов) в Северо-Западном регионе была значительно выше и составила 35,8%, в то время как у пациентов из Сибирского региона выявлена самая низкая частота — 17,4% ($p < 0,001$). Гомозиготные варианты Т/Т аллеля *CYP2D6*10* (отвечающий за «медленный» метаболизм) не были идентифицированы.

Заключение. Исследования генов системы цитохрома P-450 имеют важное клиническое значение для индивидуализации лечения больных эпилепсией, в частности, для выбора наиболее оптимальных доз антиэпилептических препаратов для эффективной и безопасной фармакотерапии. Различия в распространенности аллелей ответственные за «промежуточные» метаболиты в Северо-Западном и Сибирском регионах России может быть связано с генетическим дрейфом и накоплением аллелей, характерных для европейской и азиатской популяций.

Сведения об авторах

Сивакова Наталия Александровна — к.м.н., старший научный сотрудник отделения лечения органических психических расстройств и эпилепсии ФГБУ «Национальный медицинский исследовательский центр психиатрии и неврологии им. В.М. Бехтерева» Минздрава России. E-mail: dr.sivakovan@gmail.com

Шнайдер Наталья Алексеевна — д.м.н., профессор, ведущий научный сотрудник отделения персонализированной психиатрии и неврологии ФГБУ «Национальный медицинский исследовательский центр психиатрии и неврологии им. В.М. Бехтерева» Минздрава России. E-mail: naschnaider@yandex.ru

Дмитренко Диана Викторовна — д.м.н., заведующая кафедрой медицинской генетики и клинической нейрофизиологии ФГБОУВО «Красноярский государственный медицинский университет имени профессора В.Ф. Войно-Ясенецкого» Минздрава России. E-mail: mart2802@yandex.ru

Липатова Людмила Валентиновна — д.м.н., профессор кафедры неврологии и психиатрии ФГБУ «Национальный медицинский исследовательский центр им. В.А. Алмазова» Минздрава России. E-mail: l_lipatova@mail.ru

Толмачев Михаил Юрьевич — заведующий молекулярно-генетической лабораторией ФГБУ «Национальный медицинский исследовательский центр психиатрии и неврологии им. В. М. Бехтерева» Минздрава России. mikka_tolmachev@protonmail.com

Насырова Регина Фаритовна — д.м.н., главный научный сотрудник, научный руководитель отделения персонализированной психиатрии и неврологии ФГБУ «Национальный медицинский исследовательский центр психиатрии и неврологии им. В.М. Бехтерева» Минздрава России. E-mail: nreginaf77@gmail.com

Гены дофаминовых рецепторов и транспортера у больных шизофренией: ассоциации с клиническими характеристиками заболевания

Бойко А.С., Пожидаев И.В., Падерина О.З., Семке А.В.

НИИ психического здоровья Томского национального исследовательского медицинского центра Российской академии наук, г. Томск

Резюме. Было проведено генотипирование 28 полиморфизмов 5 генов дофаминовых рецепторов и 12 полиморфизмов гена дофаминового транспортера у 475 больных шизофренией и 135 здоровых лиц. Выявлены ассоциации нескольких полиморфизмов генов *DRD2*, *DRD3* и *SLC6A3* с ведущей симптоматикой и поздним дебютом шизофрении.

Ключевые слова: дофамин, шизофрения, полиморфизмы генов, ведущая симптоматика, возраст манифестации.

Genes of dopamine receptors and transporter in patients with schizophrenia: associations with the clinical characteristics of the disorder

Boiko A.S., Pozhidaev I.V., Paderina O.Z., Semke A.V.

Mental Health Research Institute, Tomsk National Research Medical Center of the Russian Academy of Sciences, Tomsk

Summary. Genotyping of 28 polymorphisms of 5 dopamine receptor genes and 12 polymorphisms of dopamine transporter gene was performed in 475 schizophrenia patients and 135 healthy individuals. Associations of several polymorphisms of the *DRD2*, *DRD3* and *SLC6A3* genes were identified with leading symptoms and late debut of schizophrenia.

Keywords: dopamine, schizophrenia, gene polymorphisms, leading symptoms, age of manifestation.

Дофаминовая гипотеза является одной из распространенных и долговременных теорий патогенеза шизофрении [1]. Изначально она была основана на косвенных доказательствах, и было неясно, какую роль дофамин играет при манифестации заболевания [2, 3]. Однако последние исследования обнаружили повышенный стриарный синтез дофамина и увеличение его высвобождения в ответ на стресс при шизофрении [5]. Кроме того, стриарные изменения дофамина модулируют функции коры в ходе выполнения заданий на исследование познавательных функций [4].

Целью исследования является проведение генотипирования полиморфизмов генов дофаминовых рецепторов и транспортера у больных шизофренией и здоровых лиц, а так же выявление их ассоциаций с клиническими характеристиками.

Было проведено комплексное клиничко-генетическое обследование 475 больных шизофренией (F20) и 135 здоровых лиц. Исследование проводилось согласно протоколу, утвержденному биоэтическим комитетом НИИ психического здоровья Томского НИМЦ. Группа контроля стандартизирована по полу и возрасту по отношению к основной группе. Все исследуемые лица русской национальности и проживают в Сибирском регионе. Для оценки позитивной, негативной, обсессивнопатологической симптоматики использовались стандартная международная шкала PANSS (Kay, S. R., 1987) и шкала общего клинического впечатления CGI (GuyEd. W., 1986).

Генотипирование по 28 полиморфизмам 5 генов *DRD1* (rs4532, rs936461), *DRD2* (rs6275, rs1801028, rs4245147, rs134655, rs6277, rs1076560, rs2283265, rs179997, rs6279, rs1076562, rs2734842), *DRD2/ANKK1* (rs2734849), *DRD3* (rs11721264, rs167770, rs3773678, rs963468, rs7633291, rs2134655, rs9817063, rs324035, rs1800828, rs167771, rs6280, rs1587756), *DRD4* (rs3758653, rs11246226) и 12 полиморфизмам гена *SLC6A3* (rs3756450, rs2550956, rs6347, rs2617605, rs3863145, rs250686, rs464049, rs4975646, rs1048953, rs11133767, rs27048, rs40184) проводилось методом ПЦР в реальном времени на амплификаторах StepOnePlus и QuantStudio (Applied Biosystems, США).

Расчеты проведены в программной среде R с помощью базовых функций и пакета SNPAssoc. Для проверки соответствия распределения частот генотипов равновесному распределению Харди-Вайнберга использовался модифицированный критерий «хи-квадрат». Сравнение частот генотипов и аллелей проводили с помощью критерия Фишера. Для оценки эффекта влияния полиморфизмов был рассчитан показатель «отношение шансов» (odds ratio, OR) и 95% доверительный интервал (confidence intervals, CIs). Критический уровень значимости составил 0,05.

При анализе данных на соответствие закону Харди-Вайнберга в результаты не вошли полиморфизмы rs4532 (ген *DRD1*), rs6275 (ген *DRD2*) и rs2550956, rs6347, rs11133767 (ген *SLC6A3*).

В результате исследования не было выявлено значимых различий у больных шизофрени-

ей и здоровых лиц. Для выявления ассоциаций с клиническими характеристиками пациенты были распределены на несколько групп. Основываясь на баллах по шкале PANSS, у больных с шизофренией была определена ведущая симптоматика: 64,7% пациентов с ведущей негативной симптоматикой, 26% с ведущей позитивной симптоматикой и у 9,3% ведущую симптоматику выделить не смогли. В группах пациентов с ведущей негативной и позитивной симптоматикой наблюдаются значимые различия в распределении генотипов полиморфизмов rs179997 гена DRD2 ($\chi^2=14,23$, $p<0,001$), rs324035 и rs167771 гена DRD3 ($\chi^2=8,64$, $p=0,01$; $\chi^2=10,11$, $p=0,006$) и rs1048953 гена SLC6A3 ($\chi^2=8,79$, $p=0,01$). Были выявлены предрасполагающие эффекты генотипа AA rs324035 (OR=4,52, CI:1,3–15,76), генотипа GG rs167771 (OR=7,76, CI:1,54–39,04) и генотипа TT rs1048953 (OR=2,27, CI:1,2–4,31) относительно риска развития ведущей позитивной симптоматики. При этом носительство генотипа AA полиморфизма rs179997 повышает риск развития ведущей негативной симптоматики (OR=2,02, CI:1,22–3,35).

На основании возраста манифестации шизофрении исследуемая выборка была разделена на три

группы: у 76,5% пациентов шизофрения была диагностирована в возрасте от 18 до 45 лет; у 18,4% больных — до 18 лет, что можно обозначить как ранний возраст манифестации; у 5,1% — поздний возраст дебюта (старше 45 лет). Значимые различия были выявлены в распределении генотипов и аллелей полиморфизма rs179997 гена DRD2 ($\chi^2=9,2$, $p=0,01$; $\chi^2=8,08$, $p=0,004$), а также аллелей rs3863145 гена SLC6A3 ($\chi^2=5,33$, $p=0,02$) в группе пациентов с поздней манифестацией заболевания. Предрасполагающий эффект относительного риска позднего дебюта шизофрении наблюдается у генотипа AA (OR=3,3, CI:1,42–7,66) и аллеля A (OR=2,63, CI:1,32–5,24) полиморфизма rs179997 и аллеля C полиморфизма rs3863145 (OR=3,69, CI:1,13–12,06).

Таким образом, были выявлены ассоциации полиморфизмов генов дофаминовых рецепторов DRD2, DRD3 и дофаминового транспортера SLC6A3 с такими клиническими характеристиками шизофрении, как ведущая негативная и позитивная симптоматика и поздний возраст манифестации психического заболевания.

Работа выполнена при поддержке гранта РФФИ № 18-315-20019.

Литература/References

1. Биологические маркеры шизофрении: поиск и клиническое применение / Монография под редакцией Н.А. Бохана, С.А. Ивановой. — Новосибирск: Издательство СО РАН, 2017. 148 с. [Biologicheskie markery shizofrenii: poisk i klinicheskoe primeneniye / Monografiya pod redakciyej N.A. Bohan, S.A. Ivanova. — Novosibirsk: Izdatel'stvo SO RAN, 2017. 148 s. (In Russ.)]
2. Османова Д.З., Бойко А.С., Федоренко О.Ю., Пожидаев И.В., Фрейдин М.Б., Стегний В.Н., Корнетова Е.Г., Иванова С.А. Роль генов дофаминергической системы в развитии антипсихотик-индуцированной гиперпролактинемии у больных шизофренией. Психическое здоровье. 2018;16(5):25-27. [Osmanova D.Z., Boiko A.S., Fedorenko O.Yu., Pozhidaev I.V., Freidin M.B., Stegniiy V.N., Kornetov a E.G., Ivanova S.A. The role of the genes of the dopaminergic system in the development of antipsychotic-induced hyperprolactinaemia in patients with schizophrenia. *Psichicheskoe zdorov'e*. 2018;16(5):25-27. (In Russ.)]
3. Golimbet VE, Alfimova MV, Lezheiko TV, Kondratiev NV, Garakh ZV, Strelets VB, Shmukler AB, Gurovich IY, Zaytseva Y. The dopamine receptor D2 C957T polymorphism modulates early components of event-related potentials in visual word recognition task. *Neuropsychobiology*. 2018;76(3):143-150. doi: 10.1159/000489712
4. Howes OD, McCutcheon R, Owen MJ, Murray RM. The Role of Genes, Stress, and Dopamine in the Development of Schizophrenia. *Biol Psychiatry*. 2017;81(1):9-20. doi: 10.1016/j.biopsych.2016.07.014
5. Ivanova SA, Alifirova VM, Zhukova IA, Boiko AS, Fedorenko OY, Zhukova NG, Bokhan NA. The association of the DRD3 gene with Parkinson's disease. *Zh Nevrol Psikhiatr Im S S Korsakova*. 2016;116(5):71-74. doi: 10.17116/jnevro20161165171-74

Сведения об авторах

Бойко Анастасия Сергеевна — кандидат медицинских наук, научный сотрудник лаборатории молекулярной генетики и биохимии НИИ психического здоровья Томского НИМЦ, председатель Томского регионального отделения СМУ РОП. E-mail: anastasya-iv@yandex.ru

Пожидаев Иван Вячеславович — лаборант-исследователь лаборатории молекулярной генетики и биохимии НИИ психического здоровья Томского НИМЦ. E-mail: craig1408@yandex.ru

Падерина Диана Закировна — лаборант-исследователь лаборатории молекулярной генетики и биохимии НИИ психического здоровья Томского НИМЦ. E-mail: osmanovadiana@mail.ru

Семке Аркадий Валентинович — профессор, доктор медицинских наук, заместитель директора по научной и лечебной работе НИИ психического здоровья Томского НИМЦ. E-mail: asemke@mail.ru

Ассоциация полиморфных вариантов генов рецепторов серотонина, ферментов синтеза и метаболизма серотонина с депрессивным расстройством и клинической ремиссией

Вялова Н.М., Симуткин Г.Г.

Научно-исследовательский институт психического здоровья Томского национального исследовательского медицинского центра Российской академии наук

Резюме. В статье представлены результаты исследования возможных ассоциаций полиморфных вариантов генов серотониновых рецепторов и генов ферментов синтеза и метаболизма серотонина с депрессивными расстройствами и наличием клинической ремиссии. Показана ассоциация полиморфных вариантов rs130058 гена *HTR1B* и rs1176744 гена *HTR3B* с депрессивными расстройствами. С клинической ремиссией, оцененной по шкале CGI-S на 28-й день терапии, ассоциирован полиморфный вариант rs6298 гена *HTR1B*, а с ремиссией у женщин, оцененной по шкале HDRS-17, ассоциированы полиморфные варианты rs3813929 и rs1737429 гена *HTR2C*. Полученные данные подтверждают участие серотонинергической системы в патогенезе депрессивных расстройств.

Ключевые слова: депрессивные расстройства, рецепторы серотонина, ферменты синтеза серотонина, полиморфизм генов.

Association of polymorphic variants of serotonin receptor genes, serotonin synthesis and metabolism enzymes genes with depressive disorder and clinical remission

Vyalova N.M., Simutkin G.G.

Mental Health Research Institute, Tomsk National Research Medical Center of the Russian Academy of Sciences

Summary. The article presents the results of studies of associations of polymorphic variants of serotonin receptor genes and serotonin synthesis and metabolism enzymes genes with depressive disorders and the presence of clinical remission. The associations of polymorphic variants rs130058 of *HTR1B* gene and rs1176744 of *HTR3B* gene with depressive disorders was shown. Clinical remission assessed according to the CGI-S scale on the 28th day of therapy, associated with the polymorphic variant rs6298 of *HTR1B* gene, with remission in women, evaluated according to the HDRS-17 scale, associated polymorphic variants rs3813929 and rs1737429 of *HTR2C* gene. The data obtained confirm the participation of the serotonergic system in the pathogenesis of depressive disorders.

Key words: depressive disorders, serotonin receptors, serotonin synthesis enzymes, gene polymorphism.

Актуальность. Аффективные расстройства являются серьезным социально-экономическим и медицинским вопросом для современного общества. Депрессия серьезно влияет на качества жизни и адаптационные возможности пациента. Данная патология ведет к тяжелым экономическим потерям, т.к. из всех психических расстройств с нетрудоспособностью, составляющих 30,8% случаев, депрессия приводит к инвалидности в 12% [2]. В настоящее время считается наиболее обоснованным, что ключевые патогенетические механизмы депрессивных расстройств связаны с нарушениями ряда нейрохимических систем, в том числе с дисрегуляцией серотонинергической системы [1, 3]. Депрессивные расстройства сопровождаются уменьшением активности серотонинергической системы, а также взаимодействиями полиморфных локусов генов серотонинового обмена, детерминирующими предрасположенность к развитию аффективных расстройств [5]. Поиск генетических маркеров, ассоциированных с развитием депрессивных расстройств и ответом на фармакотерапию, позво-

лит разработать эффективные методы диагностики и лечения заболевания [4]. Целью настоящего исследования явилось выявление возможных ассоциаций полиморфных вариантов генов серотониновых рецепторов и генов ферментов синтеза и метаболизма нейромедиатора серотонина с депрессивными расстройствами и наличием клинической ремиссии.

Методы исследования. Обследованы 222 пациента с депрессивными расстройствами (168 женщин и 54 мужчины) с диагностированным текущим депрессивным эпизодом различной степени тяжести в рамках F32 и F33 по МКБ-10, в возрасте от 20 до 60 лет. Формирование групп, клиническая верификация диагноза выполнена на базе отделения аффективных состояний НИИ психического здоровья. Все испытуемые считали себя этническими русскими и являлись жителями Сибирского региона. У всех обследованных лиц было получено информированное согласие на проведение генетического исследования. Исследование проведено с соблюдением протокола, утвержденного локальным этическим комитетом НИИ психиче-

ского здоровья и в соответствии с Хельсинской Декларацией для экспериментов, включающих людей. Тяжесть депрессивных симптомов оценивалась по шкале Гамильтона (HDRS-17) и шкале Clinical Global Impression — Severity (CGI-S) (до начала и на 14-й и 28-й дни терапии). Наличие ремиссии оценивалось по шкале HDRS-17 (за наличие ремиссии принимался балл 7 и менее после 28 дней терапии) и шкале CGI-S (за наличие ремиссии принимался балл 2 и менее после 28 дней терапии). Группу контроля составили 147 психически и соматически здоровых доноров русской популяции Сибирского региона (Томск и Томская область) в возрасте от 20 до 60 лет.

Генотипирование образцов ДНК, выделенных из цельной крови, проводили с использованием MassARRAY® System (Agena Bioscience™), а также методом ПЦР в реальном времени на амплификаторе Step One Plus™ Real-Time PCR System (Applied Biosystems, США) с использованием наборов TaqMan1 Validated SNP Genotyping Assay (Applied Biosystems, США).

Статистическую обработку результатов проводили при помощи программы SPSS 20.0. Распределение частот генотипов по исследованным полиморфным локусам проверяли на соответствие равновесию Харди-Вайнберга с помощью критерия χ^2 . Сравнение частот генотипов и аллелей в исследуемых группах проводили по критерию χ^2 . Различия считались достоверными при уровне значимости $p < 0,05$. Для оценки связи полиморфизма с заболеванием вычисляли отношение шансов и доверительные интервалы для отношения шансов.

Результаты исследования. Изучены частоты встречаемости генотипов и аллелей SNP генов семи серотониновых рецепторов: *HTR1A* (rs6295, rs1364043, rs1800042, rs10042486, rs749099), *HTR1B* (rs6298, rs6296, rs130058), *HTR2A* (rs6311, rs6312, rs6313, rs6314, rs7997012, rs1928040, rs9316233, rs222472), *HTR2C* (rs6318, rs5946189, rs569959, rs17326429, rs4911871, rs3813929, rs1801412, rs12858300), *HTR3A* (rs1062613, rs33940208, rs1176713), *HTR3B* (rs1176744), *HTR6* (rs1805054), *MAO-A* (rs6323, rs1137070), *TPH1* (rs1800532, rs7933505, rs684302), *TPH2* (rs7305115, rs4290270, rs1386494, rs1487278) в группах контроля и боль-

ных депрессией. Частоты генотипов исследуемых генов в изученной выборке соответствовали распределению Харди-Вайнберга. В связи с тем, что ген рецептора серотонина *HTR2C* локализован в X-хромосоме и его наследование сцеплено с полом, ассоциации полиморфных вариантов гена были проанализированы отдельно у мужчин и женщин в группах контроля и больных депрессией.

Выявлены различия в частотах встречаемости генотипов и аллелей полиморфного варианта rs130058 гена *HTR1B*: генотип *T/T* чаще встречался в группе здоровых лиц (10,7%) по сравнению с группой больных с депрессивными расстройствами (3,6%) ($OR=0,31,95\%CI=0,12-0,80$) ($p=0,033$). Достоверные отличия в частотах встречаемости аллелей и генотипов показаны для полиморфного варианта rs1176744 гена *HTR3B*. У больных депрессивными расстройствами достоверно чаще встречался аллель *T* (14,7%), чем в группе контроля (7,5%) ($OR=2,14, 95\%CI=1,26-3,63$) ($p=0,0004$).

Далее изучено распределение аллелей и генотипов полиморфных вариантов исследуемых генов в группах пациентов с ремиссией и без таковой. Показано, что полиморфный вариант rs6298 гена *HTR1B* ассоциирован с клинической ремиссией, оцененной по шкале CGI-S. Аллель *C* (78,9%) и генотип *C/C* (63,4%) достоверно чаще встречались в группе нон-респондеров, чем в группе респондеров (68,0% и 44,9% соответственно, $p < 0,05$). Полиморфные варианты rs3813929 и rs1737429 гена *HTR2C* ассоциированы с клинической ремиссией у женщин, оцененной по шкале HDRS-17.

Заключение. Проведенное исследование показывает ассоциацию полиморфных вариантов rs130058 гена *HTR1B* и rs1176744 гена *HTR3B* с депрессивными расстройствами. С клинической ремиссией, оцененной по шкале CGI-S на 28-й день терапии, ассоциирован полиморфный вариант rs6298 гена *HTR1B*, а с ремиссией у женщин, оцененной по шкале HDRS-17, ассоциированы полиморфные варианты rs3813929 и rs1737429 гена *HTR2C*. Полученные результаты подтверждают участие серотонинергической системы в патогенезе депрессивных расстройств.

Работа выполнена при поддержке гранта РФФИ №17-29-02205.

Литература/References

1. Левчук Л.А., Лосенков И.С., Вялова Н.М., Шмиголь М.В., Лебедева Е.В., Симуткин Г.Г., Иванова С.А. Ассоциация полиморфизма гена рецептора серотонина 2С (*HTR2C*) с депрессивными расстройствами. Фундаментальные исследования. 2013;1(2): 299-303. [Levchuk L., Losenkov I., Vyalova N., Shmigol M., Lebedeva E., Simutkin G., Ivanova S. Polymorphism of serotonin 2C receptor gene (*HTR2C*) in patients with depressive disorders. *Fundamental'nye issledovaniya*. 2013;1(2): 299-303. (in Russ.).]
2. Смуглевич А.Б. Депрессии при психических и соматических заболеваниях. 4-е изд., перераб. и доп. М.: ООО «Издательство «Медицинское информационное агентство»; 2015. [Smulevich A.B. *Depressii pri psichicheskikh i somaticheskikh zabolevaniyah*. 4-e izd., pererab. i dop. M.: ООО «Izdatel'stvo «Medicinskoe informacionnoe agenzstvo»; 2015. (in Russ.).]
3. Golimbet VE, Volel BA, Dolzhikov AV, Korovaitseva GI, Isaeva MI. Association of 5-*HTR2A* and 5-*HTR2C* serotonin receptor gene polymorphisms

- with depression risk in patients with coronary heart disease. *Bull Exp Biol Med.* 2014;156(5):680-683. doi: 10.1007/s10517-014-2424-1.
4. Saltiel PF, Silvershein DI. Major depressive disorder: mechanism-based prescribing for personalized medicine. *Neuropsychiatr Dis Treat.* 2015;11:875-888. doi: 10.2147/NDT.S73261
5. Vyalova NM, Pozhidaev IV, Osmanova DZ, Simutkin GG, Ivanova SA, Bokhan NA. Association of polymorphic variants of PIP5K2A and HTR2C genes with response to antidepressant therapy of patients with a current depressive episode. *Zh Nevrol Psikhiatr Im S S Korsakova.* 2017;117(5):58-61. doi: 10.17116/jnevro20171175158-61

Сведения об авторах

Вялова Наталья Михайловна — канд. биол. наук, старший научный сотрудник лаборатории молекулярной генетики и биохимии Научно-исследовательского института психического здоровья Томского национального исследовательского медицинского центра Российской академии наук. E-mail: Natarakitina@yandex.ru

Симуткин Герман Геннадьевич — д-р мед. наук, ведущий научный сотрудник отделения аффективных состояний Научно-исследовательского института психического здоровья Томского национально-исследовательского медицинского центра Российской академии наук. E-mail: ggsimutkin@gmail.com

DOI : 10.31363/2313-7053-2019-4-1-98-100

Типы течения шизофрении и полиморфизмы генов нейрональных протеинкиназ на модели PIP5K2A, GSK3B и AKT1

Полтавская Е.Г.¹, Федоренко О.Ю.^{1,2}¹НИИ психического здоровья Томского НИМЦ²Российский национальный консорциум по психиатрической генетике

Резюме. Роль протеинкиназ при шизофрении активно изучается. Однако влияние полиморфизмов генов протеинкиназ на клинические проявления заболевания мало изучено. Было обследовано 384 пациента с диагнозом шизофрении в соответствии с МКБ-10 (F20) (269 пациентов с непрерывным течением шизофрении; 115 пациентов с эпизодическим течением болезни). Генотипирование полиморфизмов *PIP5K2A* (rs10828317, rs8341, rs746203), *GSK3B* (rs334558), *AKT1* (rs3730358, rs1130214) проводилось методом ПЦР в реальном времени. Выявлена ассоциация rs8341 *PIP5K2A* с типом течением шизофрении. Генотип СТ был ассоциирован с непрерывным типом течения шизофрении, генотип ТТ — с эпизодическим. Нарушения фосфоинозитидного пути могут быть возможной причиной перехода к более тяжелому непрерывному течению шизофрении.

Ключевые слова: шизофрения, PIP5K2A, GSK3B, AKT1, полиморфизм гена.

Type of course of schizophrenia and polymorphisms of neuronal protein kinase genes on the model of PIP5K2A, GSK3B and AKT1

Poltavskaya E.G., Fedorenko O.Y.

Mental Health Research Institute of Tomsk NRMС

Summary. The role of protein kinases in schizophrenia is being actively studied. However, the effect of protein kinase gene polymorphisms on the clinical manifestations of the disease has been little studied. We examined 384 patients diagnosed with schizophrenia in accordance with ICD-10 (F20) (269 patients with a continuous course of schizophrenia; 115 patients with an episodic course of the disease). Genotyping of polymorphisms *PIP5K2A* (rs10828317, rs8341, rs746203), *GSK3B* (rs334558), *AKT1* (rs3730358, rs1130214) was carried out by real-time PCR method. An association of rs8341 *PIP5K2A* with the type of course of schizophrenia was revealed. The CT genotype was associated with a continuous type of schizophrenia, the TT genotype with an episodic one. Disorders of the phosphoinositide pathway may be a possible cause of the transition to a more severe continuous course of schizophrenia.

Keywords: schizophrenia, PIP5K2A, GSK3B, AKT1, gene polymorphism.

Введение. Давно известно, что шизофрения имеет большую генетическую компоненту. Результаты GWAS указывают на то, что шизофрения является полигенным расстройством, для которого тысячи общих генетических вариантов со скромными индивидуальными эффектами действуют в совокупности, повышая склонность к болезням [6]. Тем не менее, многие вопросы остаются без ответа, в том числе, в чем выражено их индивидуальное клиническое значение. Роль протеинкиназ при шизофрении активно изучается [1,3]. Однако влияние полиморфизмов генов протеинкиназ на клинические проявления заболевания мало изучено. В этой работе мы изучили возможную связь между полиморфными вариантами генов протеинкиназ *PIP5K2A* (фосфатидилинозитол-5-фосфат-4-киназа, тип II, альфа), *GSK3B* (гликогенсинтаза 3 бета) и *AKT1* (изоформа протеинкиназы В) и типом течения шизофрении в популяции пациентов с шизофренией, проживающих в Сибирском регионе, чтобы установить возможную роль этих генов в клинической гетерогенности заболевания.

Материалы и методы. Было обследовано 384 пациента (237 мужчин и 147 женщин) из трех психиатрических больниц в Сибири с диагнозом шизофрении в соответствии с МКБ-10 (F20). Тип течения шизофрении (непрерывное или эпизодическое) определялось по МКБ-10 — в классификации для этого используется пятый символ. Продолжительность заболевания составила 14(7–25) лет (приведено значение Me(Q25–Q75)). В рамках исследования были выделены 2 подгруппы: 1) 269 пациентов с непрерывным течением шизофрении; 2) 115 пациентов с эпизодическим течением болезни. ДНК выделяли фенол-хлороформным методом. Генотипирование полиморфизмов *PIP5K2A* (rs10828317, rs8341, rs746203), *GSK3B* (rs334558), *AKT1* (rs3730358, rs1130214) проводилось методом ПЦР в реальном времени с использованием наборов TaqMan (Applied Biosystems, США). Статистический анализ был выполнен с использованием программного обеспечения SPSS Statistics 21.

Результаты и обсуждение. Из шести полиморфизмов, исследованных для *PIP5K2A*, *GSK3B* и *AKT1*, только rs8341 *PIP5K2A* показал значимую

Таблица 1
Распределение частот генотипов и аллелей полиморфизмов генов PIP5K2A, GSK3B, AKT1 у больных шизофренией с различными типами течения заболевания.
Table 1. Frequency distribution of genotypes and alleles of PIP5K2A, GSK3B, AKT1 polymorphisms in patients with schizophrenia with different types of course of the disease.

SNP Ген	Генотип Аллель	Частота генотипов, аллелей		χ^2	p-value	OR	CI 95%
		Пациенты с непрерывным типом течения шизофрении (n=269)	Пациенты с эпизодическим типом течения шизофрении (n=115)				
rs10828317 PIP5K2A	CC	0.187	0.175	0.072	0.965	1.08	0.61 — 1.91
	CT	0.403	0.412				
	TT	0.410	0.412				
	C	0.388	0.382	0.030	0.870	1.03	0.75 — 1.41
	T	0.612	0.618			0.97	0.71 — 1.34
rs8341 PIP5K2A	CC	0.387	0.426	6.559	0.038	0.85	0.54 — 1.32
	CT	0.502	0.383				
	TT	0.112	0.191				
	C	0.638	0.617	0.280	0.600	1.09	0.79 — 1.50
	T	0.362	0.383			0.92	0.67 — 1.26
rs746203 PIP5K2A	CC	0.133	0.195	4.756	0.093	0.63	0.35 — 1.14
	CT	0.494	0.381				
	TT	0.373	0.425				
	C	0.380	0.385	0.010	0.900	0.98	0.71 — 1.35
	T	0.620	0.615			1.02	0.74 — 1.41
rs334558 GSK3B	AA	0.316	0.242	2.162	0.339	1.44	0.83 — 2.51
	AG	0.464	0.547				
	GG	0.220	0.211				
	A	0.548	0.516	0.540	0.460	1.14	0.81 — 1.60
	G	0.452	0.484			0.88	0.62 — 1.24
rs3730358 AKT1	AA	0.024	0.031	0.545	0.762	0.77	0.18 — 3.30
	AG	0.243	0.276				
	GG	0.733	0.694				
	A	0.145	0.168	0.550	0.460	0.84	0.53 — 1.33
	G	0.855	0.832			1.19	0.75 — 1.89
rs1130214 AKT1	GG	0.438	0.439	0.121	0.941	1.00	0.62 — 1.62
	GT	0.462	0.449				
	GT	0.100	0.112				
	G	0.669	0.663	0.020	0.890	1.03	0.72 — 1.47
	T	0.331	0.337			0.97	0.68 — 1.40

связь ($\chi^2=6,559$, $p=0,038$) с типом течением шизофрении (Табл.1). Генотипы rs8341*CT (OR=1,63; 95% CI:1,04–2,54) был ассоциирован с непрерывным типом течения, тогда как генотип rs8341*TT (OR=0,53; 95% CI:0,29–0,97) был связан с эпизодическим типом течения шизофрении. То есть, по видимому, генотип rs8341*TT обладает протективным свойством против более тяжелого по сравнению с эпизодическим непрерывного течения шизофрении.

Ген PIP5K2A был исследован как ген предрасположенности к развитию шизофрении [3] и развитию антипсихотик-индуцированной поздней дискинезии [4]. Основной продукт PIP5K2A — фосфатидилинозитол-4,5-дифосфат — участвует в трансмембранной нейромедиации, регулируя работу нейрональных ионных каналов и транспортеров [3,4]. Важность AKT1 для патогенеза психических расстройств, в том числе шизофрении, обусловлена участием данного белка в сигнальных путях серотонина,

дофамина, BDNF, NGF, а также ингибированием киназы GSK-3B [2]. GSK-3B вовлечена в регуляцию транспорта в аксонах [5]. В ходе проведенного исследования мы выявили ассоциацию гена PIP5K2A в определение типа течения шизофрении, однако не выявили влияния генов GSK3B и AKT1 на данный признак.

Закключение. Таким образом, мы получили подтверждение участия rs8341 PIP5K2A в развитии клинических фенотипов шизофрении, а именно в формировании непрерывного либо эпизодического типа течения заболевания. Нарушения фосфоинозитидного пути могут быть возможной причиной перехода к более тяжелому непрерывному течению шизофрении. Однако выяснение его возможной роли в этиологии шизофрении потребует дальнейших исследований.

Источники финансирования. Исследование выполнено при финансовой поддержке РФФИ в рамках научного проекта № 18-315-20019.

Литература/References

1. Иванова С.А., Лосенков И.С., Бохан Н.А. Роль киназы гликогенсинтазы-3 β в патогенезе психических расстройств. Журнал неврологии и психиатрии им. С.С. Корсакова. 2014;114(6):93-100. [Ivanova SA, Losenkov IS, Bokhan NA. Role of glycogen synthase kinase-3 β in the pathogenesis of mental disorders. Zh Nevrol Psikhiatr Im S S Korsakova. 2014;114(6):93-100 (In Russ.).]
2. Лосенков И.С., Вялова Н.М., Симуткин Г.Г., Иванова С.А., Бохан Н.А. Полиморфизмы гена GSK3B при депрессивных расстройствах. Современные проблемы науки и образования. 2013;6. [Losenkov IS, Vyalova NM, Simutkin GG, Ivanova SA, Bokhan NA. GSK3B gene polymorphism in depressive disorders. Modern problems of science and education. 2013;6. (In Russ.).]
3. Fedorenko O, Rudikov EV, Gavrilova VA, Boiariko EG, Semke AV, Ivanova SA. Association of (N251S)-PIP5K2A with schizophrenic disorders: a study of the Russian population of Siberia. Zh Nevrol Psikhiatr Im S S Korsakova. 2013; 113:58–61.
4. Fedorenko OY, Loonen AJ, Lang F, Toshchakova VA, Boyarko EG, Semke AV, et al. Association study indicates a protective role of phosphatidylinositol-4-phosphate-5-kinase against tardive dyskinesia. Int J Neuropsychopharmacol. 2014;18(6). pii: pyu098. doi: 10.1093/ijnp/pyu098.
5. Pigino G, Morfini G, Pelsman A, Mattson MP, Brady ST, Busciglio J. Alzheimer's presenilin 1 mutations impair kinesinbased axonal transports. J. Neurosci. 2003;23:4499–4508.
6. Psychosis Endophenotypes International Consortium, Wellcome Trust Case-Control Consortium, Bramon E, Pirinen M, Strange A, Lin K, et al. A genome-wide association analysis of a broad psychosis phenotype identifies three loci for further investigation. Biol. Psychiatry 2014;75(5):386–97. doi: 10.1016/j.biopsych.2013.03.033.

Сведения об авторах

Полтавская Евгения Григорьевна — кандидат медицинских наук, младший научный сотрудник лаборатории молекулярной генетики и биохимии НИИ психического здоровья Томского национального исследовательского медицинского центра. E-mail: egboyarko@mail.ru

Федоренко Ольга Юрьевна — доктор медицинских наук, ведущий научный сотрудник лаборатории молекулярной генетики и биохимии НИИ психического здоровья Томского национального исследовательского медицинского центра. E-mail: f_o_y@mail.ru

Процессы-кандидаты расстройств аутистического спектра, выявленные с помощью анализа вариаций числа копий последовательностей ДНК

Зеленова М.А.^{1,2}, Ворсанова С.Г.^{1,2}, Юров И.Ю.^{1,2,3}

¹ Федеральное государственное бюджетное научное учреждение «Научный центр психического здоровья», г. Москва, Российская Федерация

² Обособленное структурное подразделение «Научно-исследовательский клинический институт педиатрии им. академика Ю.Е. Вельтищева» Федерального государственного бюджетного образовательного учреждения высшего образования «Российский национальный исследовательский медицинский университет им. Н.И. Пирогова», г. Москва, Российская Федерация

³ Федеральное государственное бюджетное образовательное учреждение дополнительного профессионального образования «Российская медицинская академия непрерывного профессионального образования», г. Москва, Российская Федерация

Резюме. Несмотря на большое количество выявленных генов-кандидатов психических заболеваний, молекулярные механизмы большинства из них остаются неизвестными. Чтобы восполнить этот пробел, в данной работе мы исследуем не гены, а геномные сети-кандидаты в группе детей с нарушениями психики. Выявление таких процессов в настоящее время видится более перспективным с точки зрения разработки терапевтических стратегий, чем определение генов-кандидатов.

Ключевые слова: умственная отсталость, аутизм, психические заболевания, молекулярные механизмы, геномные сети, гены-кандидаты, геном

Candidate processes for autism spectrum disorders revealed by copy number variation analysis

Zelenova M.A.^{1,2}, Vorsanova S.G.^{1,2}, Iourov I.Y.^{1,2,3}

¹Mental Health Research Center, Moscow, Russia

²Academician Y.E. Veltishchev Research Clinical Institute of Pediatrics, Moscow, Russia

³Russian Medical Academy of Continuous Postgraduate Education, Moscow, Russia

Summary. Despite the large number of candidate genes for mental disorders, molecular mechanisms of the majority remain unknown. To fill this gap, we have studied genomic networks-candidates (instead of genes) in a group of children with brain disorders. The identification of such processes seems to be more promising for developing therapeutic strategies in contrast to candidate gene identification.

Key words: intellectual disability, autism, mental illness, molecular mechanisms, genomic networks, candidate genes, genome

Актуальность исследования: В настоящее время различные формы вариабельности генома ассоциированы с заболеваниями головного мозга. По мере накопления данных становится очевидна сложная этиология многих психических болезней, включающая генетические вариации, факторы окружающей среды и взаимодействие между ними. Несмотря на большое количество выявленных генов-кандидатов, воспроизводимость данных исследований не велика [4]. Существующая проблема является как следствием методологических трудностей (различные методы анализа, биоинформатической обработки и характеристики исследуемых групп) так и того, что определенные молекулярные процессы нарушаются за счёт комплексных изменений на геномном, эпигеномном и протеомном/метаболомном уровнях. Это соответствует гипотезе о двух или множественных «ударах» (two/multiple hit hypothesis) и акцентирует внимание на «нагрузке» (burden) геномных вариаций различного типа. Таким образом, геномные вариации приводят к изменению ряда (каскада) процессов, важных для раз-

вития и функционирования мозга. Выявление таких процессов позволяет разработать терапевтические вмешательства, специфичные для каждой формы психической патологии [2, 4].

Цель исследования: Выявление геномных сетей (процессов-кандидатов), нарушенных у детей с умственной отсталостью или аутистическими проявлениями и пороками развития и оценка их возможных функциональных последствий.

Пациенты и методы: Методом молекулярного кариотипирования (Affymetrix Cytoscan HD) были исследованы геномы 191 ребенка с нарушениями психики (умственная отсталость/задержка развития, аутистические расстройства) и врожденными пороками развития. Для оценки функциональных последствий геномных вариаций с помощью выявления нарушенных геномных сетей был применен оригинальный биоинформатический анализ [1, 3, Zelenova et al., 2019 (в печати)].

Результаты: Было показано, что недифференцированная умственная отсталость и аутизм могут быть ассоциированы с нарушением 13 кластеров процессов (геномных сетей): «нейродегенера-

ция», «функционирование актина», «функционирование протеасомы», «сигнальный путь ERBB», «регуляция транскрипции», «сигнальная сеть TP53», «сигнальная сеть Notch», «старение», «митотическое деление клетки», «репарация ДНК», «функционирование везикул», «макромолекулярные взаимодействия», «В-лимфоциты».

Заключение: Геномные сети представляют более перспективные «мишени» для развития терапевтических стратегий при болезнях мозга по сравнению с генами-кандидатами. Например, при отдельных формах аутистических расстройств, связанных с хромосомной патологией, возможна терапевтическая коррекция путем стимуляции нарушенных метаболических процессов (в частности, геномная сеть «метаболизма цинка») за счёт геномной вариации [2]. При недифференцированных формах аутизма и умственной отсталости, однако, ситуация сложнее, чем с синдромаль-

ными формами психической патологии. В связи с этим, исследования по выявлению геномных сетей-кандидатов необходимы для понимания природы данных состояний и последующей разработки фармакотерапии и назначения терапевтической коррекции. Результаты подобных исследований становится возможным применять только при активном сотрудничестве со специалистами в области клинической генетики и фармакологии. Таким образом, в разработке эффективной таргетной терапии психических расстройств играют критическую роль полноценно проведенные исследования по выявлению геномных сетей-кандидатов (как в группах пациентов, так и в индивидуальных случаях) вместе с трансляцией полученных данных при взаимодействии с другими специалистами. Работа выполнена при финансовой поддержке РФФИ и СИТМА в рамках научного проекта № 18-515-34005.

Литература

1. Iourov IY, Vorsanova SG, Liehr T, Kolotii AD, Yurov YB. Increased chromosome instability dramatically disrupts neural genome integrity and mediates cerebellar degeneration in the ataxia-telangiectasia brain. *Human Molecular Genetics*. 2009;18:2656-2669. doi:10.1093/hmg/ddp207
2. Iourov IY, Vorsanova SG, Voinova VY, Yurov YB. 3p22.1p21.31 microdeletion identifies CCK as Asperger syndrome candidate gene and shows the way for therapeutic strategies in chromosome imbalances. *Molecular Cytogenetics*. 2015;8:82. doi:10.1186/s13039-015-0185-9.
3. Iourov IY, Vorsanova SG, Zelenova MA, Korostelev SA, Yurov YB. Genomic Copy Number Variation Affecting Genes Involved in the Cell Cycle Pathway: Implications for Somatic Mosaicism. *International Journal of Genomics*. 2015;2015:757680. doi:10.1155/2015/757680.
4. Vorsanova SG, Yurov YB, Iourov IY. Neurogenomic pathway of autism spectrum disorders: linking germline and somatic mutations to genetic-environmental interactions. *Current Bioinformatics*. 2017;12:19-26. doi:10.2174/1574893611666160606164849

Сведения об авторах

Зеленова Мария Александровна — кандидат биологических наук, старший научный сотрудник, ФГБНУ «Научный центр психического здоровья»; ОСП «Научно-исследовательский клинический институт педиатрии им. академика Ю.Е. Вельтищева» ФГБОУ ВО «Российский национальный исследовательский медицинский университет им. Н.И. Пирогова». E-mail: maria_zelenova@yahoo.com.

Ворсанова Светлана Григорьевна — доктор биологических наук, профессор, заслуженный деятель науки РФ, академик РАЕ, заведующая лабораторией, ОСП «Научно-исследовательский клинический институт педиатрии им. академика Ю.Е. Вельтищева» ФГБОУ ВО «Российский национальный исследовательский медицинский университет им. Н.И. Пирогова»; ФГБНУ «Научный центр психического здоровья». E-mail: svorsanova@mail.ru.

Юров Иван Юрьевич — доктор биологических наук, профессор РАН, заведующий лабораторией, ФГБНУ «Научный центр психического здоровья»; ФГБОУ ДПО «Российская медицинская академия непрерывного профессионального образования», ОСП «Научно-исследовательский клинический институт педиатрии им. академика Ю.Е. Вельтищева» ФГБОУ ВО «Российский национальный исследовательский медицинский университет им. Н.И. Пирогова». E-mail: ivan.iourov@gmail.com

Эпигеномное редактирование потенциальных энхансеров генов риска шизофрении: подходы к оптимизации генетических конструкций

Абашкин Д.А., Куришев А.О., Смирнова С.В., Карпов Д.С., Голимбет В.Е.
Федеральное государственное бюджетное научное учреждение Научный центр психического здоровья,
Москва, Россия

Резюме. Наследственные факторы вносят существенный вклад в развитие шизофрении. Однако, несмотря на многолетние исследования, генетическая архитектура и механизмы участия генетических факторов в развитии шизофрении изучены недостаточно. С помощью полногеномного анализа генетических ассоциаций в различных некодирующих областях генома, включая энхансеры генов, обнаружено множество локусов, ассоциированных с повышенным риском развития шизофрении. В ходе анализа пространственной структуры генома нами выявлено взаимодействие этих энхансеров с промоторными областями генов, участвующих в метаболизме нейронов. Чтобы более детально исследовать функции этих генов и участие энхансеров в их регуляции, мы получили плазмидные и лентивирусные конструкции функционально активного репрессора транскрипции на основе системы CRISPR/SpyCas9, а также эндонуклеазной системы. Обсуждается использование этих конструкций в исследованиях функций энхансеров и генов, связанных с метаболизмом и регуляцией экспрессии генов в нейронах.

Ключевые слова: шизофрения, энхансеры, CRISPR/SpyCas9

Epigenome editing of the potential enhancers of the schizophrenia risk genes: approaches for optimization of the genetic constructs

Abashkin D.A., Kurishev A.O., Smirnova S.V., Karpov D.S., Golimbet V.E.
Mental Health Research Center, Moscow, Russia

Summary. Hereditary factors contribute significantly to the development of schizophrenia. However, despite many years of research, the genetic architecture and mechanisms of the participation of genetic factors in the development of schizophrenia are not well understood. Genome-wide analyzes of genetic associations in various non-coding regions of the genome, including gene enhancers, revealed many loci associated with an increased risk of schizophrenia. In the course of the analysis of the spatial structure of the genome, we revealed the interaction of these enhancers with the promoter regions of genes involved in the metabolism of neurons. To study in more detail the functions of these genes and the participation of enhancers in their regulation, we obtained plasmid and lentiviral constructs of a functionally active transcription repressor based on the CRISPR / SpyCas9 system, as well as the endonuclease system. The use of these constructs in studies of the functions of enhancers and genes associated with the metabolism and regulation of gene expression in neurons is discussed.

Keywords: schizophrenia, enhancers, CRISPR / SpyCas9

Актуальность. Известно, что в развитие шизофрении существенный вклад вносят наследственные факторы. Однако, несмотря на многолетние исследования, генетическая архитектура и механизмы участия генетических факторов в развитии заболевания изучены недостаточно. В соответствии с результатами полногеномных анализов генетических ассоциаций выявлено множество локусов ДНК, ассоциированных с повышенным риском развития шизофрении [1,2]. Наибольшая часть этих локусов картирована в некодирующих областях генома и пересекается с областями, отвечающими за регуляцию экспрессии генов, в том числе энхансерами, которые способны контролировать активность генов, находясь от них на значительном расстоянии. Однако при участии специальных белковых комплексов энхансеры могут быть сближены в пространстве с промоторами регулируемых ими генов. Можно предположить, что об-

наруженные полиморфизмы в энхансерах, путем изменения их активности, опосредуют изменение экспрессии генов, имеющих отношение к функционированию нейронов. Методами анализа пространственной структуры генома нами получены данные о специфичных для нейрональных клеток взаимодействиях между энхансерами и промоторами генов.

Целью настоящей работы является разработка подхода к исследованию контактов между энхансерами и промоторами, имеющими отношение к активности нейронов на основе репрессорной системы CRISPR/SpyCas9.

Материалы и методы. Дизайн плазмидных конструкций проводили с помощью программ VectorNTI (Invitrogen) и SnapGene. Мишени системы CRISPR/SpyCas9 подбирали с помощью программы CRISPOR. Плазмидные конструкции получали стандартными методами классического молекулярного клонирования, используя эн-

донуклеазы рестрикции II и IIS классов и лабораторные штаммы *E.coli* DH5 α и XL1Blue. Наличие и корректность последовательности клонированных фрагментов определяли рестрикционным анализом с последующим секвенированием. Использовали стандартные протоколы трансфекции линии клеток SK-N-SH. Степень метилирования промоторных областей исследуемых генов определяли с помощью метода метил-чувствительной ПЦР в реальном времени с последующим плавлением высокого разрешения (MS-HRM). Упаковку лентивирусных векторов в вирусные частицы проводили с помощью линии HEK293T с использованием вспомогательных плазмид системы 3-го поколения.

Результаты и их обсуждение. Одним из подходов исследования контактов между энхансерами и промоторами является использование репрессоров транскрипции на основе системы CRISPR/SpyCas9, способных к метилированию ДНК. На сегодняшний день самый сильный из подобных репрессоров — это химерный белок, dCas9-KRAB-MeCP2, состоящий из крупель-ассоциированного домена (KRAB) и метил-СрG-связывающего белка (MeCP2) [3]. Методами молекулярного клонирования нами получена плазмидная конструкция rdCas9-KRAB-MeCP2-Puro, кодирующая одновременно и направляющую РНК и репрессорный химерный белок dCas9-KRAB-MeCP2 в одной рамке с пурамицин-ацетил-трансферазой, обеспечивающей устойчивость клеток млекопитающих к пурамицину. В качестве контрольных мишеней репрессорной системы выбраны три энхансера, во-

влеченные в контроль экспрессии *EPHX2*, *FGFR1* и *VPS37B*. Эти энхансеры находятся в регионах сцепления с шизофренией, выявленных в полногеномных исследованиях. На каждый из энхансеров подобраны от 2 до 6 пар спейсеров, нацеленных на участки, обогащенные гистоновой меткой H3K27Ac. Полученными конструкциями трансфицировали клетки линии SK-N-SH и после селекции на пурамицине выделяли из них геномную ДНК для последующего анализа MS-HRM. На рис. 1. представлены результаты MS-HRM анализа в случае энхансера *EPHX2*. Согласно полученным результатам в случае репрессора, использующего пару спейсеров r3 детектируется определенный уровень метилирования участка энхансера гена *EPHX2*, превышающий фоновый уровень, обеспечиваемый пустым вектором. Однако этого уровня недостаточно, чтобы блокировать функционирование репрессируемого энхансера. Мы предположили, что это связано с кратковременным действием CRAB-репрессора, поскольку плазида теряется в ходе делений клеток и экспрессия, кодируемых ею генов подавляется через некоторое время. Чтобы обеспечить длительное действие репрессора, его ген клонировали в лентивирусную конструкцию с репортерным зеленым флуоресцентным белком (lentiZ-GFP). Вторая лентивирусная конструкция с репортерным геном красного флуоресцентного белка несла гены двух направляющих РНК (pLKO5.sgRNA.EFS.tRFP, Addgene #57823). Кроме того, нами получены лентивирусные конструкции с репрессорной системой CRISPR/SpyCas9 нацеленные на промоторные области генов *DRYSL2*, *MAD1L1* и *GATAD2*, чтобы непосредственно за счет подавления транскрипции нарушить функции этих генов. В настоящее время получены линии стабильно экспрессирующие репрессорный белок, а также направляющие РНК против энхансера *EPHX2* в линии клеток SK-N-SH.

Помимо энхансеров описаны факторы транскрипции, полиморфизмы в которых ассоциированы с повышенным риском развития шизофрении. Один из подходов к исследованию функций этих факторов в жизнедеятельности нейронов — это нарушение их экспрессии путем делеции промоторной области или самого гена. Мы получили плазмиды эндонуклеазной CRISPR/SpyCas9 системы на основе плазмиды pSpCas9(BB)-2A-GFP (PX458) (AddGene #48138), нацеленной против генов *ASCL1* и *EGR1* и промоторных областей генов *ZNF180*, *ZNF281* и *ZNF536*. Полученные конструкции могут быть использованы для получения редактированных нейрональных линий с нарушенной функцией этих факторов, что позволит установить их роль в жизнедеятельности нейронов и связь с патогенезом шизофрении.

Выводы. Получены плазмиды и лентивирусные вектора кодирующие компоненты сильной репрессорной системы на основе белка dCas9-KRAB-MeCP2 и направленные против энхансеров генов *EPHX2*, *FGFR1* и *VPS37B* в регионах, сце-

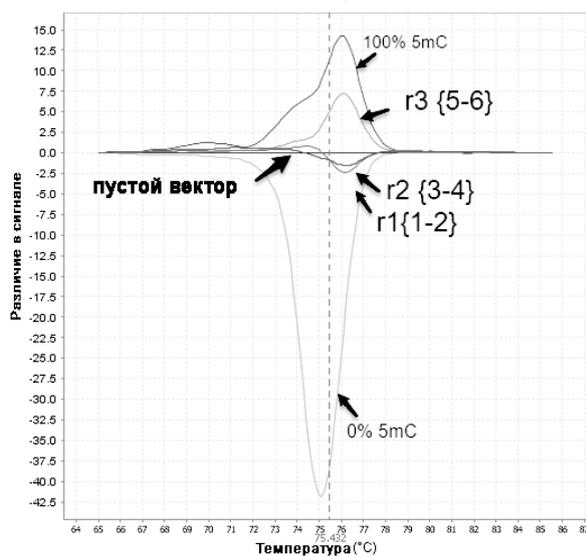


Рис.1. Результаты MS-HRM анализа энхансера гена *EPHX2*. r1, r2 и r3 представляют репрессоры, использующие различные пары спейсеров против энхансера.

Fig. 1. Results of the MS-HRM analysis of the enhancer of the *EPHX2* gene. r1, r2 and r3 represent repressors using different pairs of spacers against the enhancer.

пленных с шизофренией. Показано наличие слабой ДНК-метилирующей активности репрессора, экспрессируемого с плазмиды. Получены линии SK-N-SH, стабильно экспрессирующие репрессор и направляющие РНК против энхансера *EPHX2*. Получены плазмидные конструкции для делеции

генов *ASCL1* и *EGR1* и промоторных областей генов *ZNF180*, *ZNF281* и *ZNF536*, кодирующих нейрональные факторы транскрипции.

Исследование выполнено при финансовой поддержке РФФИ в рамках научного проекта №19-015-00501.

Список литературы/References

1. Pardiñas A.F., Holmans P., Pocklington A.J., Escott-Price V., Ripke S., Carrera N., et al., Common schizophrenia alleles are enriched in mutation-intolerant genes and in regions under strong background selection. *Nat Genet.* 2018; 50:381–389. doi: 10.1038/s41588-018-0059-2.
2. Ripke S., Neale B.M., Corvin A., Walters J.T.R., Farh K-H., Holmans P.A., et al. Biological Insights from 108 Schizophrenia-Associated Genetic Loci. *Nature.* 2014; 511:421–27. doi: 10.1038/nature13595.
3. Yeo N.C., Chavez A., Lance-Byrne A., Chan Y., Menn D., Milanova D., Kuo C.C., et al. An enhanced CRISPR repressor for targeted mammalian gene regulation. *Nat Methods.* 2018;611–616. doi: 10.1038/s41592-018-0048-5.

Сведения об авторах

Абашкин Дмитрий Антонович — младший научный сотрудник лаборатории клинической генетики, Федеральное государственное бюджетное научное учреждение Научный центр психического здоровья. E-mail: dimabashkin@gmail.com.

Куришев Артемий Олегович — лаборант-исследователь лаборатории клинической генетики, Федеральное государственное бюджетное научное учреждение Научный центр психического здоровья. E-mail: kurishartt@gmail.com.

Смирнова Светлана Владимировна — младший научный сотрудник лаборатории клинической генетики, Федеральное государственное бюджетное научное учреждение Научный центр психического здоровья. E-mail: vsmirnov64@mail.ru.

Карпов Дмитрий Сергеевич — кандидат биологических наук, старший научный сотрудник лаборатории клинической генетики, Федеральное государственное бюджетное научное учреждение Научный центр психического здоровья. E-mail: aleom@yandex.ru.

Голимбет Вера Евгеньевна — доктор биологических наук, профессор, заведующая лабораторией клинической генетики, Федеральное государственное бюджетное научное учреждение Научный центр психического здоровья. E-mail: golimbet@mail.ru

Роль генетических исследований с семейным дизайном в изучении аффективных расстройств

Касьянов Е.Д.¹, Мазо Г.Э.^{1,3}, Кибитов А.О.^{1,2,3}

¹ФГБУ «Национальный медицинский исследовательский центр психиатрии и неврологии им. В.М. Бехтерева» Минздрава России, г. Санкт-Петербург, Россия;

²ФГБУ «Национальный медицинский исследовательский центр психиатрии и наркологии им. В.П. Сербского» Минздрава России, г. Москва, Россия

³Российский национальный консорциум по психиатрической генетике

Резюме. Аффективные расстройства (рекуррентное депрессивное расстройство и биполярное аффективное расстройство) — мультифакториальные заболевания с полигенным наследованием, что предполагает задействованность множественных нейробиологических механизмов. Фенотип аффективных расстройств представляет собой гетерогенную группу клинически сходных психопатологических симптомов, что также значительно затрудняет обнаружение потенциальных биомаркеров и новых терапевтических мишеней. Изучение семей с высоким риском развития аффективных расстройств с использованием как клинического, так и молекулярно-генетического подходов, может во многом помочь в исследовании нейробиологического базиса депрессивных состояний, а также в выявлении эндофенотипов аффективных расстройств. Важнейшим критерием эндофенотипа является его наследуемость, что возможно доказать только в рамках семейного дизайна исследования. Наилучшие перспективы имеют комплексные клинические и молекулярно-генетические исследования на основе семейного дизайна.

Ключевые слова: депрессия, семейные исследования, семейная отягощенность, наследственность, генетика, эндофенотипы.

The role of genetic research with family design in the study of affective disorders

Kasyanov E.D.¹, Maso G.E.¹, Kibitov A.O.^{1,2}

¹Bekhterev National Medical Research Center for Psychiatry and Neurology, Saint-Petersburg, Russian Federation

²Serbsky National Medical Research Center for Psychiatry and Narcology, Moscow, Russian Federation

Summary. Affective disorders (recurrent depressive disorder and bipolar affective disorder) are multifactorial and polygenic diseases, which suggests the involvement of multiple neurobiological mechanisms. The phenotype of affective disorders is a heterogeneous group of clinically similar psychopathological symptoms, which also makes it difficult to detect potential biomarkers and new therapeutic targets. To study families at high risk of developing affective disorders using both clinical and molecular genetic approaches can help to study the neurobiological basis of depressive conditions, as well as to identify endophenotypes of affective disorders. The most important criterion for an endophenotype is its heritability, which can be proved only within the framework of the family design of the study. Comprehensive clinical and molecular genetic studies based on family design have the best prospects.

Keywords: depression, family study, family burden, heredity, genetics, endophenotypes.

Семейный дизайн является одним из самых популярных в области генетических исследований и имеет множество уникальных возможностей для изучения риска развития того или иного заболевания на основе оценки полигенных и общих внешнесредовых компонентов генетического риска, в том числе и для выявления возможных наследственных форм. Кроме того, семейный дизайн может служить ещё одним способом преодоления генетической гетерогенности, помимо стратификации выборки по возрасту, полу и национальности, а изучение взаимосвязи между членами семьи [12]. Однако, несмотря на эти сильные стороны, семейный дизайн редко используется в текущих клинических и фундаментальных исследованиях психических (в т.ч. аффективных) расстройств по причине трудоемкости сбора данных и трудностей в мотивации пациентов и их родственников к участию в таких исследованиях.

Первые качественные семейные исследования [5] сообщили о 19-кратном увеличении риска развития биполярного аффективного расстройства (БАР) и 12-кратном увеличении риска развития рекуррентного депрессивного расстройства (РДР) среди родственников первой степени 54-х биполярных пробандов в сравнении с родственниками контрольной группы в израильской выборке. Кроме того, у лиц с семейной отягощенностью БАР более высок риск развития быстрых циклов — самого неблагоприятного типа течения данного расстройства. Также у лиц с семейной историей БАР более высок риск развития коморбидного панического расстройства, психотических аффективных эпизодов, расстройств зависимости от ПАВ и суицида [8].

Исследования семей с повышенным риском развития РДР также свидетельствуют о явной передаче депрессивных симптомов между поколениями. В частности, в проспективном исследо-

вании 62 семей, которое длилось с 1982 по 2015 гг. в США, было обнаружено, что биологические дети родителей с наличием депрессии имели двукратное увеличение риска возникновения данного расстройства, зависимости от психоактивных веществ (ПАВ) и суицидальных мыслей по сравнению детьми, родители которых не страдали депрессивным расстройством [13].

Важно, что помимо повышенного риска развития БАП, родственники биполярных пробандов имеют повышенный риск развития ряда связанных по клинической картине расстройств, включая РДР и шизоаффективное расстройство [11].

Результаты мета-анализа высококачественных семейных и близнецовых исследований продемонстрировали, что показатели наследуемости РДР составляют до 37-38%, а БАП — до 85% [3]. Более низкий показатель наследуемости для РДР может быть проявлением условно «мягкого» генетического влияния в совокупности с более низкой обращаемостью и гиподиагностикой РДР. В тоже время, популяционная частота депрессий (10-12%) на порядок превышает частоты БАП (около 1%) и является максимальной для заболеваний психической сферы, за исключением аддикций.

В рамках дизайна, включающего генетический анализ пациентов с семейной историей депрессии, показана связь депрессивных симптомов в подростковом возрасте с историей депрессии у матери при наличии А-аллеля полиморфизма rs53576 окситоцинового рецептора [10]. Также имеются данные, что полиморфизм rs33990840 гена рецептора аргенина-вазопресина 1В, связанного с работой гипоталамо-гипофизарно надпочечниковой оси (ГГН-оси), ассоциирован с тревогой и депрессией у лиц с попытками суицида и семейной отягощенностью по депрессии [2]. В другом близнецовом исследовании представлены доказательства влияния функционального полиморфизма Val66Met нейротрофического фактора мозга (англ. BDNF, brain-derived neurotrophic factor) и сопутствующих стрессорных событий на развитие депрессии [4].

В семейном исследовании БАП [9] в котором изучалось 74 родословных (в общей сложности 411 человек, в том числе 96 пациентов с БАП), учёные идентифицировали один нуклеотидный полиморфизм (rs9834970), локализованный на хромосоме 3p22.3 в межгенной области и несвязанный с регуляторными геномными последовательностями. В другом исследовании [7] было включено 173 триады (оба родителя и ребенок) с БАП I типа, которые были составлены из 522 человек

с двумя родителями в 332 ядерных семьях. В исследовании не удалось идентифицировать связь БАП с аллелем val66 гена BDNF, аллелем L гена COMT-I или коротким S аллелем полиморфного локуса 5-HTTLPR гена транспортера серотонина.

В самом большом на сегодняшний день генетическом исследовании БАП с семейным дизайном было выполнено полногеномное секвенирование у 200 человек из 41 семей с БАП. Результаты продемонстрировали доказательства наличия редких вариантов ассоциаций (гены ANK3, CACNA1B, CACNA1C, CACNA1D, CACNG2, CAMK2A, и NGF), связанных с передачей сигналов γ -аминомасляной кислотой и кальциевыми каналами [1]. В другом исследовании анализировался экзом (секвенирование экзонов) у 36 пораженных родственников из 8 мультиплексных семей, после чего был проведён мета-анализ исследований «случай-контроль» (3541 случаев БАП) и контрольной группы (4774 человек) [6]. Учёные обнаружили 84 редких (частота <1%) сегрегирующих варианта в 82 генах. Затем в результате мета-анализа исследований «случай-контроль» было выявлено 19 генов (VWA8, RPGRIP1L, SLC4A1, DAG1, APPL2, FRAS1, AHNAK, KDM5B, CCDC109B, SLC12A4, DHX38, POSTN, LRP5, NYOU1, RBM4B, FAM129A, MLK4, POSTN, HSP90AA1), которые были номинально связаны с БАП на основе индивидуальных вариантов или подхода, основанного на генной нагрузке.

Заключение: Методы классической генетики последовательно продемонстрировали, что аффективные расстройства могут агрегироваться в семьях среди кровных родственников. Однако новые молекулярно-генетические исследования выявили полигенную природу данных расстройств, а также значительную генетическую и фенотипическую гетерогенность, что значительно затруднило обнаружение потенциальных биомаркеров и новых терапевтических мишеней. Изучение семей с высоким риском развития аффективных расстройств с использованием как клинического, так и молекулярно-генетического подхода, может во многом помочь в исследовании генетического базиса РДР и БАП, а также в выявлении эндофенотипов аффективных расстройств при условии обнаружения отклонений в биологических показателях (напр., биохимических) как у здоровых родственников, так и у лиц с аффективными расстройствами. Необходимы дальнейшие комплексные клинико-генетические исследования семей с данными расстройствами.

Список литературы/References

1. Ament SA, Szelinger S, Glusman G et al. Rare variants in neuronal excitability genes influence risk for bipolar disorder. *Proc Natl Acad Sci U S A*. 2015 Mar 17;112(11):3576-81.
2. Ben-Efraim YJ, Wasserman D, Wasserman J, Sokolowski M. Family-based study of AVPR1B association and interaction with stressful life events on depression and anxiety in suicide attempts. *Neuropsychopharmacology*. 2013 Jul;38(8):1504-11. doi: 10.1038/npp.2013.49
3. Bienvenu OJ, Davydow DS, Kendler KS. Psychiatric 'diseases' versus behavioral disorders and degree of genetic influence. *Psychol Med*. 2011 Jan;41(1):33-40. <https://doi.org/10.1017/S003329171000084X>

4. Chen J., Li X., McGue M. *The interacting effect of the BDNF Val66Met polymorphism and stressful life events on adolescent depression is not an artifact of gene-environment correlation: evidence from a longitudinal twin study.* *J Child Psychol Psychiatry.* 2013;54(10):1066-73. doi: 10.1111/jcpp.12099
5. Gershon ES, Mark A, Cohen N, Belizon N, Baron M, Knobe K. 1975. *Transmitted factors in the morbid risk of affective disorders: a controlled study.* *J Psychiatr Res* 12:283- 299
6. Goes FS, Pirooznia M, Parla JS, Kramer M et al. *Exome Sequencing of Familial Bipolar Disorder.* *JAMA psychiatry.* 2016, 73(6), 590-7.
7. Mick E et al. *Family-based association study of the BDNF, COMT and serotonin transporter genes and DSM-IV bipolar-I disorder in children.* *BMC Psychiatry.* 2009 Feb 4;9:2. doi: 10.1186/1471-244X-9-2]
8. Saunders EH, Scott LJ, McInnis MG, Burmeister M. *Familiality and diagnostic patterns of subphenotypes in the National Institutes of Mental Health bipolar sample.* *Am. J. Med. Genet. B Neuropsychiatr. Genet.* 2008, 147B, 18–26.
9. Secolin R et al. *Family-based association study for bipolar affective disorder.* *Psychiatr Genet.* 2010 Jun;20(3):126-9. doi: 10.1097/YPG.0b013e32833a2050.
10. Thompson S.M., Hammen C., Starr L.R. *Oxytocin receptor gene polymorphism (rs53576) moderates the intergenerational transmission of depression.* 2014;43:11-9. doi: 10.1016/j.psyneuen.2014.01.012
11. Tsuang MT, Faraone SV. *The genetics of mood disorders.* Baltimore: Johns Hopkins University Press. 1980. p. 31–101.
12. Yalu W, Alexandra B, Qing L. *Risk Prediction Modeling on Family-Based Sequencing Data Using a Random Field Method.* *Genetics.* 2017 vol. 207 no. 1 63-73 <https://doi.org/10.1534/genetics.117.199752>
13. Weissman MM, Talati A, Hamilton SP. *Using the high-risk family design to identify biomarkers for major depression.* *Philos Trans R Soc Lond B Biol Sci.* 2013;25;368(1615):20120129

Сведения об авторах

Касьянов Евгений Дмитриевич — аспирант ФГБУ «Национальный медицинский исследовательский центр психиатрии и неврологии им. В.М. Бехтерева» Минздрава России, г. Санкт-Петербург, E-mail: ohkasyan@yandex.ru

Мазо Галина Элевна — д.м.н., ученый секретарь, рук. отделения эндокринологической психиатрии, ФГБУ «Национальный медицинский исследовательский центр психиатрии и неврологии им. В.М. Бехтерева» Минздрава России, г. Санкт-Петербург, E-mail: galina-mazo@yandex.ru

Кибитов Александр Олегович — д.м.н., руководитель лаборатории молекулярной генетики ФГБУ «Национальный медицинский исследовательский центр психиатрии и наркологии им. В.П.Сербского» Минздрава России; ведущий научный сотрудник отделения эндокринологической психиатрии, ФГБУ «Национальный медицинский исследовательский центр психиатрии и неврологии им. В.М. Бехтерева» Минздрава России, г. Санкт-Петербург, E-mail: druggen@mail.ru

Влияние полиморфизма Val158Met гена КОМТ на параметры компонента N100 слухового вызванного потенциала и выполнение теста «oddball» в норме и при шизофрении

Федотова А.А.¹, Ки́ренская А.В.²

¹МГУ им. М.В. Ломоносова, биологический факультет, Москва, Россия

²ФГБУ «НМИЦ ПН им. В.П. Сербского» Минздрава России, Москва, Россия

Резюме. Исследование проведено с участием 47 здоровых лиц и 48 больных шизофренией. Обнаружены различные эффекты полиморфизма Val158Met в группах нормы и больных. В группе нормы у лиц с генотипом Val/Val регистрировалась наиболее высокая амплитуда N100 и минимальное количество ошибочных ответов при выполнении теста «oddball». В группе больных генотип Val/Val ассоциировался со снижением амплитуды N100 и низким качеством выполнения теста.

Ключевые слова: полиморфизм Val158Met гена КОМТ, слуховой вызванный потенциал N100, шизофрения.

Effects of the COMT Val158Met polymorphism on N100 component of auditory evoked potential and oddball task performance in healthy subjects and schizophrenia patients

Fedotova A.A.¹, Kirenskaya A.V.²

¹Lomonosov Moscow State University, Faculty of Biology, Moscow, Russia

²Federal State Budgetary Institution "V. Serbsky National Medical Research Centre for Psychiatry and Narcology" of the Ministry of Health of the Russian Federation, Moscow, Russia

Summary. The study was conducted with the participation of 47 healthy subjects and 48 schizophrenia patients. The different effects of Val158Met polymorphism have been found in the control and patients groups. The increased N100 amplitude and minimal number of the error responses in oddball task were revealed in healthy subjects with Val/Val genotype. In patients group Val/Val genotype was related to the decreased N100 amplitude and worse performance of oddball task.

Keywords: Val158Met polymorphism of the COMT gene, auditory evoked potential N100, schizophrenia

Нарушения внимания относятся к наиболее устойчивым проявлениям когнитивного дефицита при шизофрении. Метод слуховых вызванных потенциалов (ВП), получаемых в стандартной парадигме «odd-ball», широко применяется в психофизиологических исследованиях процессов внимания. Негативный компонент ВП с латентностью около 100 мс (N100) позволяет количественно оценивать функциональную активность коры мозга на ранних этапах обработки информации. Амплитуда N100 отражает, прежде всего, физические параметры стимула; вместе с тем показаны модулирующие влияния таких факторов, как внимание и *arousal* [4]. N100 генерируется в распределенной нейронной сети коры мозга, включающей отделы височной, префронтальной (ПФК) и моторной коры [4].

У больных шизофренией в большинстве работ наблюдается снижение амплитуды N100. В исследованиях с участием родственников больных показано влияние наследственных факторов [1, 4], что позволило высказать предположение о связи снижения амплитуды N100 с генетической предрасположенностью к шизофрении.

Как полагают, важная роль в генезе нарушений внимания при шизофрении принадлежит дофаминэргической нейротрансмиссии в пре-

фронтальной коре (ПФК) [3]. Фермент катехол-О-метилтрансфераза (КОМТ), метаболизирующий катехоламины, является одним из ключевых звеньев регуляции уровня дофамина (ДА) в ПФК. Полиморфизм Val158Met гена КОМТ оказывает влияние на активность фермента таким образом, что у «валинового» варианта активность КОМТ в 2-4 раза выше, чем у «метионинового» [2], и это обуславливает более низкое содержание ДА у носителей аллеля Val. Изучение эффектов полиморфизма Val158Met гена КОМТ на параметры N100 является актуальным для изучения центральных механизмов ранних этапов внимания в норме и при шизофрении и выявления маркеров риска заболевания. Задачей настоящего исследования явилось изучение эффектов полиморфизма Val158Met в отношении амплитуды N100 и особенностей выполнения теста «oddball» в норме и при шизофрении.

ЦЕЛЬ: Задачей исследования явилось изучение характеристик N100, а также особенностей выполнения теста «oddball» у здоровых испытуемых и больных шизофренией с разными вариантами генотипа КОМТ.

ПАЦИЕНТЫ И МЕТОДЫ. В анализ вошли данные 95 испытуемых-правшей мужского пола, из которых 47 психически здоровых лиц состави-

ли группу нормы, а 48 больных — группу шизофрении (рубрика F20 по МКБ-10). Выделение ДНК из образцов слюны и определение полиморфизма rs4680 гена КОМТ проводилось с использованием соответствующих наборов фирмы «Литех» (Россия). ЭЭГ регистрировали на электроэнцефалографе Neuroscan (Compumedics USA) от 19 отведений, монополярно. Регистрация слуховых ВП проводилась в стандартной 2-стимульной парадигме “oddball”. Качество выполнения теста оценивали по времени реакции (ВР) правильных ответов и проценту ошибок, которые делили на пропуски и задержанные ответы (с латентностью более 600 мс). Пик N100 идентифицировали как максимальное негативное отклонение в интервале от 60 до 140 мс после стимула. Анализировали амплитуду N100 при усреднении ВП от целевого и стандартного стимулов в лобных (Fz, F3, F4) и центральных (Cz, C3, C4) отведениях. Анализ данных включал дисперсионный анализ ANOVA и сравнение средних (t-тест).

РЕЗУЛЬТАТЫ. По вариантам генотипа Val158Met гена КОМТ здоровые испытуемые распределились следующим образом: Met/Met — 14 чел. (29.8%), Val/Met — 20 чел. (42.5%), Val/Val — 13 чел. (27.7%), больные шизофренией — 12 чел. (25.0%), 26 чел. (54.2%) и 10 чел. (20.8%), соответственно.

Сравнение групп нормы и шизофрении без учета фактора генотипа показало выраженное снижение амплитуды N100 у больных шизофренией (“Диагноз”, $p < 0.001$), что подтверждает результаты исследований, проводившихся ранее. Наряду с этим, качество выполнения теста “oddball” в группе больных было существенно ниже, чем у здоровых лиц — увеличено общее количество ошибок ($p = 0.012$), процент задержанных ответов ($p < 0.001$) и время реакции ($p = 0.047$).

Эффекты генотипа Val158Met гена КОМТ в группах здоровых и больных существенно различались.

Амплитуда N100. В группе нормы обнаружена значимость взаимодействия “Генотип*Стимул*Область*Латеральность” ($F(2,4,88) = 4.024, p = 0.005$), что свидетельствует о различиях между носителями разных генотипов по топографии N100, а также по амплитуде ответов на стандартный и целевой стимулы. Сравнение средних показало, что наиболее низкая амплитуда N100 регистрировалась у лиц с генотипом Met/Met, а наиболее высокая — с генотипом Val/Val (рис. 1А). Влияние фактора “Стимул” на амплитуду N100 найдено только в подгруппе с генотипом Met/Met (“Стимул*Область*Латеральность”, $F(2,26) = 4.418, p = 0.022$), что проявилось как увеличение амплитуды N100 на целевой стимул.

Анализ эффектов полиморфизма КОМТ, проведенный в группе больных шизофренией, выявил влияние взаимодействий “Генотип*Стимул*Область” ($F(1,2,45) = 3.786, p = 0.030$) и “Генотип*Стимул*Область*Латеральность” ($F(2, 2, 90) = 5.358, p = 0.001$). В группе больных минимальные значения амплитуды N100 получены у носителей генотипа Val/Val, а максимальные — у носителей генотипа Met/Met, при наиболее выраженных различиях в лобных отведениях (рис. 1А). Значимые эффекты фактора “Стимул” обнаружены в подгруппах больных шизофренией с генотипами Val/Met (“Стимул”: $F(1,25) = 14.078, p = 0.001$) и Met/Met ($F(1,9) = 7.834, p = 0.021$). Как и в группе нормы, амплитуда N100 возрастала в ответ на целевой стимул.

Показатели выполнения теста “oddball”. Анализ эффектов полиморфизма Val158Met показал, что подгруппы с разными вариантами генотипа отличались количеством задержанных ответов (Оз). При этом у психически здоровых лиц значимо повышенный процент Оз обнаружен в подгруппе с генотипом Met/Met ($7.38 \pm 3.69\%$) по сравнению с подгруппами Val/Val ($0.50 \pm 0.36\%$, $p = 0.019$), и Val/Met ($2.35 \pm 1.22\%$, $p = 0.056$). У больных шизофренией, напротив, наибольший процент ошибок этого

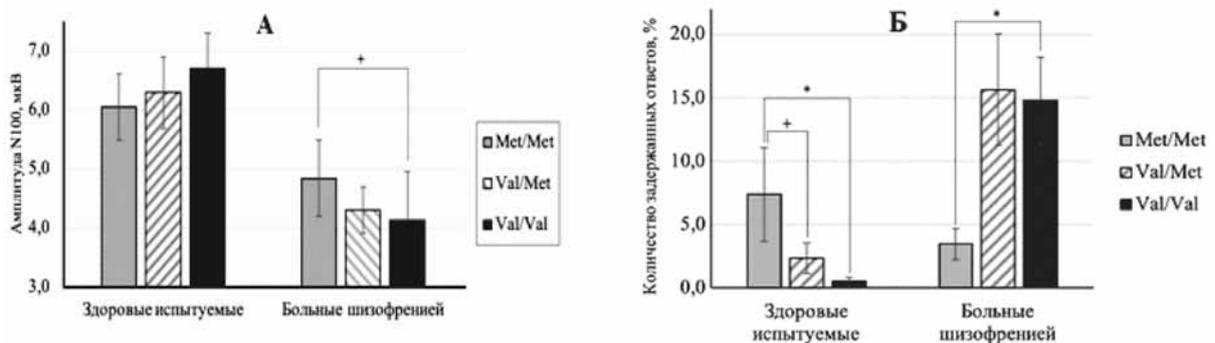


Рис. 1. Амплитуда потенциала N100 на стандартный стимул в отведении Fz (А) и количество задержанных ответов (Б) в норме и при шизофрении.

* — $p < 0.05$, + — $p < 0.1$ (при сравнении разных генотипов).

Fig. 1. N100 amplitude for Fz electrode, standard stimulus (A) and the number of delayed errors (B) in healthy subjects and schizophrenia patients.

* — $p < 0.05$, + — $p < 0.1$ (the comparison of different genotypes).

типа наблюдался у лиц с генотипом Val/Val (14.78 ± 3.40%), а наименьший — у лиц с генотипом Met/Met (3.47 ± 1.22%, $p=0.027$) (рис. 1Б).

ЗАКЛЮЧЕНИЕ. Проведенное исследование обнаружило различные эффекты полиморфизма Val158Met гена КОМТ в группах здоровых лиц и больных шизофренией. Повышение амплитуды N100 у носителей гомозиготы Val/Val в группе нормы по сравнению с другими генотипами может носить компенсаторный характер, тогда как значимое увеличение амплитуды N100 на целевой стимул, найденное у носителей гомозиготы Met/Met, свидетельствует о ранней идентификации значимого стимула и более эффективной ра-

боте системы внимания. В то же время, носители генотипа Val/Val допускали существенно меньше ошибок при выполнении теста “oddball”, что может быть связано с выбором разной стратегии выполнения теста носителями разных генотипов КОМТ.

В группе больных в условиях снижения дофаминэргической нейротрансмиссии в ПФК, обусловленной патологическим процессом, генотип Val/Val ассоциировался со снижением амплитуды N100 и низким качеством выполнения теста. Значимое повышение амплитуды N100 на целевой стимул было выявлено, напротив, у носителей аллеля Met.

Литература / References

1. Голимбет В.Е., Лебедева И.С., Гриценко И.К. и др. Связь полиморфизма генов серотонинэргической и дофаминэргической систем с вызванными потенциалами (компонент Р300) у больных шизофренией и их родственников. Журнал неврологии и психиатрии им. С.С.Корсакова. 2005;105(10):35-41. [Golimbet VE, Lebedeva IS, Gritsenko IK et al. A study of some genes related to serotonergic and dopaminergic systems and auditory evoked-potentials (P300) in patients with schizophrenia and spectrum disorders and their first-degree relatives. Zhurnal nevrologii i psikiatrii im. S.S.Korsakova. 2005;105(10):35-41. (In Russ.)] pmid: 16281377.
2. Chen J, Lipska BK, Halim N. et al. Functional analysis of genetic variation in catechol-O-methyltransferase (COMT): effects on mRNA, protein, and enzyme activity in postmortem human brain. American Journal of Human Genetics. 2004;75(5):807-821. doi: 10.1086/425589.
3. Clark KL, Noudoost B. The role of prefrontal catecholamines in attention and working memory. Frontiers in Neural Circuits. 2014 Apr 8;8:33. doi: 10.3389/fncir.2014.00033.eCollection 2014.
4. Rosburg T, Boutros NN, Ford JM. Reduced auditory evoked potential component N100 in schizophrenia — a critical review. Psychiatry Research. 2008;161(3):259-274. doi: 10.1016/j.psychres.2008.03.017. Epub 2008.

Сведения об авторах

Федотова Анна Алексеевна — аспирант биологического факультета Московского государственного университета имени М.В. Ломоносова. E-mail: fedotova.brain@gmail.com

Киренская Анна Валерьевна — д.б.н., руководитель лаборатории клинической нейрофизиологии, ФГБУ «Национальный медицинский исследовательский центр психиатрии и наркологии им. В.П.Сербского» Министерства здравоохранения Российской Федерации. E-mail: neuro11@yandex.ru

DOI : 10.31363/2313-7053-2019-4-1-112-114

Генетические особенности дофаминергической нейромедиаторной системы у пациентов с сочетанием алкогольной зависимости и депрессии

Николишин А.Е.¹, Бродянский В.М.¹, Чупрова Н.А.¹, Соловьева М.Г.¹,
Кибитов А.О.^{1,2,3}

¹Федеральное государственное бюджетное учреждение «Федеральный медицинский исследовательский центр психиатрии и наркологии имени В.П. Сербского» Министерства здравоохранения Российской Федерации, Москва, Российская Федерация

²ФГБУ «Национальный медицинский исследовательский центр психиатрии и неврологии им. В.М. Бехтерева» Минздрава России, г. Санкт-Петербург, Россия

³Российский национальный консорциум по психиатрической генетике

Резюме. Цель исследования. Проверить гипотезу о влиянии полиморфизмов DA системы на риск развития депрессии у пациентов с алкогольной зависимостью. Материал и методы. 104 стационарных пациента: 64 пациента с сочетанием диагнозов «алкогольная зависимость» и «депрессия» (F10.2 и F32, F33 по МКБ-10, средний возраст 41,23±9.903 года) и 40 пациентов с диагнозом «алкогольная зависимость» (F10.2 по МКБ-10, средний возраст 45,57±10.853 лет) и 113 человек группы контроля (средний возраст 43.65±4.318 лет). Результаты. У пациентов с сочетанием АЗ и депрессии частота встречаемости аллеля С полиморфизма rs1611115 гена DBH выше, чем у контрольной группы (p=0,087, тенденция). У пациентов с сочетанием АЗ и депрессии частота встречаемости аллеля А полиморфизма rs1108580 гена DBH выше, чем у пациентов с АЗ (p=0,059, тенденция). У пациентов с АЗ аллель А полиморфизма rs1108580 гена DBH увеличивает риск депрессии на 174,0% (p=0,009), генотип AA полиморфизма rs1108580 гена DBH увеличивает риск депрессии на 684,1% (p=0,010), генотип AG полиморфизма rs1108580 в гена DBH увеличивает риск депрессии на 261,1% (p=0,010). Заключение. Впервые показано, что полиморфные варианты локуса rs1108580 гена DBH выступают как важные факторы риска развития депрессии у пациентов с АЗ. Полиморфизм rs1611115 гена DBH также может принимать важное участие в развитии депрессии у пациентов с АЗ, что требует дальнейшего изучения.

Ключевые слова: алкогольная зависимость, депрессия, генетика, дофамин.

Genetic features of the dopaminergic neurotransmitter system in patients with alcohol dependence and depression comorbidity

Nikolishin A.E., Brodyansky V.M., Chuprova N.A., Solovieva A.V, Kibitov A.O.
V. Serbsky National Medical Research Centre for Psychiatry and Narcology
National Scientific Research Centre on Addictions, Moscow, Russia

Summary. Aim. Test the hypothesis about the effect of polymorphisms of the DA system on the risk of developing depression in patients with alcohol dependence. Material and methods. 104 patients: 64 patients with a combination of diagnoses of “alcohol dependence” and “depression” (F10.2 and F32, F33 according to ICD-10, average age 41.23 ± 9.903 years) and 40 patients with a diagnosis of alcohol dependence (F10 .2 according to ICD-10, average age 45.57 ± 10.853 years) and 113 control (average age 43.65 ± 4.318 years). Results. In patients with a combination of AD and depression, the frequency of occurrence of the C allele C polymorphism rs1611115 of the DBH gene is higher than in the control group (p = 0.087, trend). In patients with a combination of AD and depression, the frequency of occurrence of the A allele of the rs1108580 polymorphism of the DBH gene is higher than in patients with AD (p = 0.059, trend). In patients with AD allele A, the DBH gene rs1108580 polymorphism increases the risk of depression by 174.0% (p = 0.009), the DBH gene rs1108580 AA polymorphism increases the risk of depression by 684.1% (p = 0.010), the rs1108580 gene AG polymorphism rs1108580 in the gene DBH increases the risk of depression by 261.1% (p = 0.010). Conclusion. It has been shown for the first time that polymorphic variants of the rs1108580 locus of the DBH gene act as important risk factors for depression in patients with AD. Polymorphism rs1611115 of the DBH gene can also play an important role in the development of depression in patients with AD, which requires further study.

Keywords: alcohol dependence, depression, genetics, dopamine.

Имеются доказательства нейрофизиологических и нейрохимических взаимосвязей между алкогольной зависимостью и депрессией прежде всего через дофаминергическую (ДА) нейромедиаторную систему. ДА нейромедиаторные механизмы системы подкрепления мо-

гут также быть вовлечены в формирование депрессии. Можно предполагать, что ДА система является своеобразным нейрохимическим «перекрестом» между алкогольной зависимостью и депрессией, который в наибольшей степени может

играть роль в случае коморбидности этих заболеваний.

В биосинтезе дофамина принимает участие фермент тирозингидроксилаза (ТН). Часть синтезированного ДА накапливается в синаптических везикулах и используется для работы ДА синапса, другая часть расходуется на синтез других катехоламинов. Дальнейший синтез норадреналина из дофамина происходит с помощью фермента дофамин-бета-гидроксилазы (DBH). DBH является стартовым ферментом цепи синтеза норадреналина, который играет существенную роль в патогенезе депрессии. Для передачи сигнала в процессе работы ДА синапса нейромедиатор выбрасывается в синаптическую щель и взаимодействует с постсинаптическими рецепторами, в частности дофаминовым рецептором типа 4 (DRD4) и дофаминовым рецептором типа 2 (DRD2). Белок-переносчик (транспортёр) дофамина DAT обеспечивает трансмембранный механизм обратного захвата медиатора из синаптической щели. В деградация дофамина принимает участие фермент катехол-орто-метил-трансфераза (COMT), который считается ключевым модулятором катехоламиновой нейромедиации.

Полиморфизмы ДА нейромедиаторной системы вносят значительный вклад в риск развития как алкогольной зависимости, так и депрессии. Можно предположить, что носители различных полиморфных вариантов генов ДА системы имеют разную величину генетического риска возникновения депрессии.

Цель. Проверить гипотезу о влиянии полиморфизмов ДА системы на риск развития депрессии у пациентов с алкогольной зависимостью.

Материалы и методы. Наша выборка состояла из 104 стационарных пациентов клиники ННЦН — филиала ФГБУ «НМИЦ ПН им. В.П. Сербского» Минздрава России и МНИИП — филиала ФГБУ «НМИЦ ПН им. В.П. Сербского» Минздрава России и 113 человек из группы контроля (средний возраст (Mean±SD) 43.65±4.318 лет, 15,04% (17) женщин), все этнические русские. Исследуемые группы составили 64 пациента с сочетанием диагнозов «алкогольная зависимость» и «депрессия» (F10.2 и F32, F33 по МКБ-10) (средний возраст (Mean±SD) 41,23±9.903 года, 21,88% (14) женщин) и 40 пациентов с диагнозом «алкогольная зависимость» (F10.2 по МКБ-10) (средний возраст (Mean±SD) 45,57±10.853 лет, 5% (2) женщин). Все участники исследования дали информированное согласие на участие в научном исследовании.

Для каждого человека проводили генотипирование следующих полиморфизмов: rs1800497 (DRD2/ANKK1 Taq1A), rs6275 (NcO, экзон VII (C/T His313His, DRD2_NcO) в гене дофаминового рецептора 2-го подтипа (DRD2); экзон III 48 bp VNTR (DRD4 VNTR), rs4646984 (5' UTR 120 bp дупликация, DRD4_120) в гене дофаминового рецептора 4-го подтипа (DRD4); повторы в интро-

не 1 в гене тирозингидроксилазы (ТН) (intron 1 (TCAT)_n tetranucleotide repeat HUMTH01-VNTR); rs1108580 (444 G/A), rs1611115 (—1021 C/T) в гене дофамин-бета-гидроксилазы (DBH); rs27072 (40-bp VNTR 3' UTR), экзон III 40 bp VNTR (DAT_40) в гене переносчике дофамина (SLC6A3, DAT1); rs4680 (Val158Met в экзоне II) в гене катехол-орто-метил-трансферазы (COMT) методом полимеразной цепной реакции с последующим рестрикционным анализом ферментом BseR1. Наблюдаемые распределения генотипов не отклонялись от равновесия Харди-Вайнберга.

Статистические расчеты проводили с использованием статистического пакета IBM SPSS Statistics 23. Для сравнения групп был использован критерий согласия χ^2 (Пирсона) с поправкой Бонферрони для множественных сравнений, бинарная логистическая регрессия. Статистически значимыми считали различия при $p < 0,05$.

Результаты. Сравнение группы пациентов с сочетанием АЗ и депрессии и контрольной группы по частоте встречаемости аллелей и групп генотипов не выявило статистически значимых различий, за исключением повышения частоты аллеля С полиморфизма rs1611115 (—1021 C/T) в гене дофамин-бета-гидроксилазы (DBH) в основной группе (80,5 и 72,6%, $p=0,087$), которое наблюдали на уровне тенденции.

При сравнении групп пациентов с сочетанием АЗ и депрессии, и пациентов с АЗ было выявлено, что у пациентов с сочетанием АЗ и депрессии частота аллеля А полиморфизма rs1108580 (444 G/A) в гене DBH достоверно выше, чем в группе пациентов с АЗ ($p=0,059$, тенденция).

По данным логистической регрессии при сравнении пациентов с сочетанием АЗ и депрессии, и группы контроля достоверных различий выявлено не было. При сравнении группы пациентов с сочетанием АЗ и депрессии, и группы пациентов с АЗ было выявлено, что у пациентов с АЗ аллель А полиморфизма rs1108580 (444 G/A) в гене дофамин-бета-гидроксилазы (DBH) достоверно увеличивает риск депрессии на 174,0% (95%CI 1,283-5,855; $p=0,009$). У пациентов с АЗ генотип АА полиморфизма rs1108580 (444 G/A) в гене DBH достоверно увеличивает риск депрессии на 684,1% при сравнении с группой сочетания АЗ и депрессии (95%CI 1,633-37,643; $p=0,010$). У пациентов с АЗ генотип АG полиморфизма rs1108580 (444 G/A) в гене дофамин-бета-гидроксилазы (DBH) увеличивает риск депрессии на 261,1% при сравнении с группой сочетания АЗ и депрессии (95%CI 1,633-37,643; $p=0,010$).

Выводы. Впервые показано, что полиморфные варианты локуса rs1108580 в гене DBH выступают как важные факторы риска развития депрессии у пациентов с АЗ. Важно отметить, что полиморфизм rs1611115 (—1021 C/T) в гене DBH также может принимать важное участие в развитии депрессии у пациентов с АЗ, что требует дальнейшего изучения.

Сведения об авторах

Николишин Антон Евгеньевич — науч. сотр. лаборатории молекулярной генетики ННЦ наркологии, филиала «Национальный медицинский исследовательский центр психиатрии и наркологии им. В.П. Сербского» Минздрава РФ. E-mail: aenikolishin@gmail.com

Бродянский Вадим Маркович — канд. биол. наук, вед. науч. сотр. лаборатории молекулярной генетики ННЦ наркологии, филиала «Национальный медицинский исследовательский центр психиатрии и наркологии им. В.П. Сербского» Минздрава РФ.

Чупрова Наталья Александровна — науч. сотр. лаборатории молекулярной генетики ННЦ наркологии, филиала «Национальный медицинский исследовательский центр психиатрии и наркологии им. В.П. Сербского» Минздрава РФ.

Соловьева Мария Геннадьевна — науч. сотр. лаборатории молекулярной генетики ННЦ наркологии, филиала «Национальный медицинский исследовательский центр психиатрии и наркологии им. В.П. Сербского» Минздрава РФ.

Кибитов Александр Олегович — д.м.н., руководитель лаборатории молекулярной генетики ФГБУ «Национальный медицинский исследовательский центр психиатрии и наркологии им. В.П.Сербского» Минздрава России; ведущий научный сотрудник отделения эндокринологической психиатрии, ФГБУ «Национальный медицинский исследовательский центр психиатрии и неврологии им. В.М. Бехтерева» Минздрава РФ, E-mail: druggen@mail.ru

Полиморфные варианты генов системы метаболизма ксенобиотиков и индекс массы тела у больных шизофренией, получающих антипсихотическую терапию

Пожидаев И.В., Бойко А.С., Корнетова Е.Г.

Научно-исследовательский институт психического здоровья, Томский национальный исследовательский медицинский центр Российской академии наук, Томск, Россия

Резюме. Применение атипичных антипсихотических препаратов вывело метаболические расстройства на первый план среди ведущих побочных эффектов фармакотерапии больных шизофренией. Целью настоящего исследования явилась оценка вклада полиморфных вариантов генов системы цитохромов P450 в изменение индекса массы тела у больных шизофренией. В результате проведенного исследования, нами не было выявлено значимых ассоциаций генотипов и аллелей исследуемых полиморфных вариантов генов *CYP2D6*, *CYP1A2*, *CYP2C19* с увеличением веса у больных шизофренией русской национальности Сибирского региона, получающих антипсихотическую терапию. Метаболический синдром и, увеличение массы тела в частности, являются сложным, комплексным побочным эффектом и для более успешного определения вклада генетической компоненты необходимы дальнейшие исследования.

Ключевые слова: шизофрения, ИМТ, цитохромы, P450, полиморфный вариант гена.

Polymorphic variants of xenobiotic metabolism genes and body mass index in schizophrenia patients receiving antipsychotic therapy

Pozhidaev I.V., Boiko A.S., Kornetova E.G.

Mental Health Research Institute, Tomsk National Research Medical Center, Russian Academy of Sciences, Tomsk, Russia

Summary. The use of atypical antipsychotic drugs has made metabolic disorders one of the most common side effect of pharmacotherapy for schizophrenic patients. The aim of this study was to assess the contribution of polymorphic variants of genes of the P450 cytochrome system to changes in body mass index in patients with schizophrenia. As a result of the study, we did not identify significant associations of genotypes and alleles of the studied polymorphic variants of the *CYP2D6*, *CYP1A2*, *CYP2C19* genes with weight gain in patients with schizophrenia of Russian nationality of the Siberian region receiving antipsychotic therapy and can revealed neither protective nor predisposing effects. Metabolic syndrome and, increase in body weight especially, are complex side effect, and further studies is needed to increase successful exploration and identification of the genetic component and assess contribution.

Keywords: schizophrenia, BMI, cytochromes, P450, polymorphic variant

Актуальность. Проблема побочных эффектов антипсихотических препаратов является важным и актуальным вопросом современной психиатрии и имеет социальную значимость в связи с высокой частотой встречаемости соматических нарушений на фоне применяемой фармакотерапии у больных шизофренией [1]. Применение нового поколения нейролептиков (атипичных антипсихотических препаратов) вывело метаболические расстройства на первый план среди ведущих побочных эффектов при проведении антипсихотической терапии больных [2]. Метаболический синдром включает наличие у пациента ожирения, гиперлипидемии и резистентности к инсулину, которые в дальнейшем могут приводить к развитию диабета и сердечно-сосудистых заболеваний. Механизм набора веса при приеме антипсихотиков сложно детерминировать в связи с тем, что антипсихотики оказывают множественное влияние на систему нейротрансмиттеров, которая регулирует целый спектр эффектов на энергетический гомеостаз [3].

В настоящее время генетические исследования выявили несколько полиморфных вариантов генов *ADRA2A*, *ADRB3*, *BDNF*, *DRD2*, *GNB3*, *HTR2C*, *INSIG2*, *MC4R*, ассоциированных с набором веса на фоне антипсихотической терапии [5]. Также существуют немногочисленные исследования относительно влияния полиморфных вариантов генов цитохромов P450 [4].

Целью настоящего исследования явилась оценка вклада полиморфных вариантов генов системы цитохромов P450 в изменение индекса массы тела у больных шизофренией.

Материалы и методы. Исследование проводилось в соответствии с требованиями Хельсинкской декларации Всемирной медицинской ассоциации об этических принципах проведения медицинских исследований с участием людей в качестве субъектов (2000 г.). В исследование были включены 388 пациентов русской популяции Сибирского региона, средний возраст 42,1±1,4 (от 18 до 77 лет включительно) с диагнозом параноидной шизофрении в соответствии с диагности-

Таблица 1 — Характеристика исследуемых полиморфных вариантов
Table 1 — Characteristics of investigating polymorphic variants

Gene	Polymorphic variant	Chromosome	Position	Alleles	MAF (minor allele)
CYP1A2	rs762551	15	74749576	C/A	0.37 (C)
CYP2D6	rs35742686	22	42128242	A/del	0.01 (del)
CYP2D6	rs3892097	22	42128945	C/T	0.09 (T)
CYP2C19	rs4986893	10	94780653	G/A	0.01 (A)
CYP2C19	rs12248560	10	94761900	C/T	0.15 (T)
CYP2C19	rs4244285	10	94781859	G/A	0.22 (A)

Таблица 2 — Результаты ассоциативного анализа между группами пациентов с шизофренией с BMI<25 и BMI≥25
Table 2 — Results of associative analysis between groups of patients with schizophrenia with BMI<25 and BMI≥25

SNP	Генотипы \ аллели	Пациенты с BMI<25, %	Пациенты с BMI≥25, %	OR		χ ²	p
				value	95% CI		
CYP2D6 rs35742686	A/A	199 (98.0%)	177 (95.7%)	0.44	0.13 — 1.50	1.789	0.181
	A/del	4 (2.0%)	8 (4.3%)	2.25	0.67 — 7.60		
	del/del	0 (0.0%)	0 (0.0%)	-	-		
	A	0.978	0.990	0.45	0.13 — 1.51	1.76	0.18
	Del	0.022	0.010	2.22	0.66 — 7.44		
CYP2D6 rs3892097	G/G	9 (4.4%)	6 (3.2%)	0.72	0.25 — 2.07	0.493	0.782
	G/A	64 (31.5%)	56 (30.3%)	0.94	0.61 — 1.45		
	A/A	130 (64.0%)	123 (66.5%)	1.11	0.73 — 1.69		
	G	0.184	0.202	0.89	0.62 — 1.27	0.41	0.52
	A	0.816	0.798	1.12	0.79 — 1.61		
CYP2C19 rs4986893	G/G	198 (97.5%)	180 (97.3%)	0.91	0.26 — 3.19	0.022	0.882
	G/A	5 (2.5%)	5 (2.7%)	1.10	0.31 — 3.86		
	A/A	0 (0.0%)	0 (0.0%)	-	-		
	G	0.986	0.988	0.91	0.26 — 3.17	0.02	0.88
	A	0.014	0.012	1.10	0.32 — 3.83		
CYP2C19 rs4244285	G/G	161 (79.3%)	146 (78.9%)	0.98	0.60 — 1.59	0.151	0.927
	G/A	39 (19.2%)	37 (20.0%)	1.05	0.64 — 1.74		
	A/A	3 (1.5%)	2 (1.1%)	0.73	0.12 — 4.41		
	G	0.889	0.889	1.00	0.64 — 1.57	0.001	1.00
	A	0.111	0.111	1.00	0.64 — 1.57		

ческими критериями МКБ-10. Определение индекса массы тела проводилось в соответствии с полученными антропометрическими данными у пациентов с шизофренией. ДНК выделяли стандартным фенол-хлороформным методом из венозной крови, взятой в пробирки фирмы BD Vacutainer с антикоагулянтом ЭДТА. Генотипирование по генам CYP1A2 и CYP2D6 осуществ-

лялось методом ПЦР в реальном времени с использованием наборов фирмы Applied Biosystems (США) на приборе StepOnePlus (Life Technologies, США). Статистическая обработка данных проводилась в программной среде R 3.6.1 с использованием базовых функций, а также пакета SNPassoc. Распределение частот генотипов по исследован-

ным полиморфным локусам проверяли на соответствие равновесию Харди-Вайнберга с помощью критерия χ^2 .

Результаты

В таблице 1 представлены описательные характеристики для исследуемых полиморфных вариантов.

Распределение двух полиморфных вариантов rs762551 и rs12248560 не соответствует закону Харди-Вайнберга, в связи с чем, были исключены из дальнейшей статистической обработки. Результаты ассоциативного анализа двух групп пациентов (с показателем индекса массы тела до 25 и с показателем индекса массы тела 25 и более) представлены в таблице 2.

Заключение

В результате проведенного исследования, нами не было выявлено значимых ассоциаций генотипов и аллелей исследуемых полиморфных вариантов генов системы цитохромов P450 с увеличением веса у больных шизофренией Сибирского региона, получающих антипсихотическую терапию. Метаболический синдром и, увеличение массы тела в частности, являются сложным, комплексным побочным эффектом и для более успешного определения вклада генетической компоненты необходимы дальнейшие исследования.

Исследование выполнено при поддержке гранта РФФИ 19-75-10012 «Новые подходы к фармакогенетике метаболического синдрома при шизофрении».

Список литературы / References

1. Дубровская В.В., Корнетова Е.Г., Семке А.В., Иванова С.А., Аржаник М.Б., Головаха Н.Э. Клиническая динамика и социальная адаптация у пациентов с шизофренией с сопутствующим метаболическим синдромом. Современная терапия психических расстройств. 2019;2:17-21 [Dubrovskaya VV, Kornetova EG, Semke AV, Ivanova SA, Arganik MB, Golovaha NE Clinical dynamics and social adaptation in patients with schizophrenia with following metabolic syndrome. Sovr. Ther. Psych. Dis. 2019;2:17-21 (In Russ.).] DOI: 10.21265/PSYPH.2019.24.20.003;
2. Мосолов С.Н. и др. Метаболические побочные эффекты современной антипсихотической фармакотерапии. Социальная и клиническая психиатрия. 2008;18(3):75-90 [Mosolov SN et al. Metabolic side effects in modern antipsychotic pharmacotherapy. Soc. and Clin. Pscyh. 2008;18(3):75-90 (In Russ.).]
3. Casey DE, Zorn SH The pharmacology of weight gain with antipsychotics. J. Clin. Psychiatry. 2001;62(7):4-10;
4. Lau S et al. Predicting Weight Gain in Patients Treated With Clozapine. Journal of Clinical Psychopharmacology. 2016;36(2):120-124.
5. Zhang JP et al. Pharmacogenetic Associations of Antipsychotic Drug-Related Weight Gain: A Systematic Review and Meta-analysis. Schizophrenia bulletin. 2016;42(6):1418-1437.

Сведения об авторах

Пожидаев Иван Вячеславович — аспирант ТГУ, лаборант-исследователь НИИ психического здоровья ФГБНУ «Томский национальный исследовательский медицинский центр РАН». E-mail: craig1408@yandex.ru

Бойко Анастасия Сергеевна — к.м.н., н.с. лаборатории молекулярной генетики и биохимии НИИ психического здоровья Томского НИМЦ. E-mail: anastasya-iv@yandex.ru

Корнетова Елена Георгиевна — д.м.н, ведущий научный сотрудник отделения эндогенных расстройств НИИ психического здоровья Томского НИМЦ. E-mail: kornetova@sibmail.com

DOI : 10.31363/2313-7053-2019-4-1-118-121

Вариабельность ответа на фармакотерапию налтрексоном и гуанфацином у пациентов с синдромом зависимости от опиоидов: фармакогенетический аспект

Палаткин В.Я.¹, Кибитов А.О.^{2,3,4}, Крупицкий Е.М.^{1,3}, Блохина Е.А.¹, Бродянский В.М.²,
Вербицкая Е.В.¹, Звартау Э.Э.¹

¹ ФГБОУ ВО ПСПбГМУ им. И.П. Павлова Минздрава России, С.-Петербург

² ФГБУ «НМИЦ ПН им. В.П. Сербского» Минздрава России, Москва

³ ФГБУ «НМИЦ ПН им. В.М. Бехтерева» Минздрава России, Санкт-Петербург

⁴ Российский национальный консорциум по психиатрической генетике

Резюме. Существует проблема недостаточной эффективности фармакотерапии для стабилизации ремиссии при зависимости от опиоидов. Одним из основных лекарственных средств, применяемых в РФ для стабилизации ремиссии при зависимости от опиоидов, является налтрексон. Однако данный препарат не оказывает влияния на такие симптомы, как импульсивность, влечение к употреблению опиоидов и стресс. Антагонисты алфа-2 адrenoceptorов могут купировать данную симптоматику и, тем самым, повысить эффективность терапии налтрексоном. Фармакогенетический анализ может быть полезен для определения больных, потенциально лучше отвечающих на определенные виды фармакотерапии зависимости от опиоидов. Целью данного исследования являлась оценка variability ответа на фармакотерапию налтрексоном и гуанфацином у пациентов с синдромом зависимости от опиоидов. Данная работа является многоцентровым, рандомизированным, двойным слепым, плацебо контролируемым клиническим исследованием с использованием фармакогенетического подхода. Научно обоснована хорошая переносимость и безопасность комбинации налтрексона и гуанфацина при длительном курсовом лечении для стабилизации ремиссии при синдроме зависимости от опиоидов. Выявлено умеренное стресспротективное и антикревлинговое действие гуанфацина в период ранней ремиссии при синдроме зависимости от опиоидов. По результатам генотипирования возможно выявление высококорезистентных к терапии пациентов, а предварительное проведение генотипирования перед назначением вариантов фармакотерапии может повысить эффективность лечения зависимости от опиоидов.

Ключевые слова: зависимость от опиоидов, ремиссия, стабилизация ремиссии, налтрексон, гуанфацин, фармакогенетика.

Variability of response to pharmacotherapy of naltrexone and guanfacin in patients with opioid dependence syndrome: pharmacogenetic aspect

Palatkin V.Ya.¹, Kibitov A.O.^{2,3}, Krupitsky E.M.^{1,3}, Blokhina E.A.¹, Brodyansky V.M.², Verbitskaya E.V.¹, Zvartau E.E.¹

¹ First Pavlov State Medical University of St. Petersburg, Russia

² Serbsky Federal Medical Research Centre of Psychiatry and Narcology, Russia

³ Bekhterev National Medical Research Center for Psychiatry and Neurology, Russia

Summary. There is a problem of insufficient effectiveness of pharmacotherapy for the relapse prevention in patients with opioid dependence. In Russian Federation naltrexone is a mainly used medication for treatment of opioid addiction. However, it has no effects on stress, craving, and impulsiveness. Alpha-2 adrenoreceptor agonists can reduce the severity of these symptoms and thus might improve effectiveness of naltrexone treatment. Pharmacogenetic analysis is useful for determining potential responders and non-responders to the treatment of opioid dependence. The aim of this study was to evaluate the variability of response to pharmacotherapy of naltrexone and guanfacin in patients with opioid dependence syndrome. This was a multicenter, randomized, double-blind, placebo-controlled clinical trial using a pharmacogenetic approach. The good tolerability and safety of naltrexone and guanfacine combination with long-term course treatment for stabilization of remission of opioid dependence was scientifically substantiated. Was showed a moderate stress-protective and anti-craving effect of guanfacin in the period of early remission with opioid dependence syndrome. Genetic analysis is useful for determining potential responders to the treatment of opioid dependence, genotyping can increase effectiveness of pharmacotherapy.

Key words: opioid addiction, remission, remission stabilization, naltrexone, guanfacin, pharmacogenetics

Введение: Зависимость от опиоидов является серьезной медицинской и социальной проблемой. Среди пациентов с зависимостью от опиоидов высока смертность, связанная как с соматическими осложнениями заболевания, инфекционными заболеваниями, включая ВИЧ, так и передозировками опиоидов [2].

Затраты на лечение пациентов с зависимостью от опиоидов значительны и являются серьезной долей государственных расходов на здравоохранение [2]. Очевидно, что важнейшим условием снижения затрат на лечение является повышение качества медицинской помощи в наркологических медицинских учреждениях [1] и прежде

всего эффективности стабилизации ремиссии зависимости от опиоидов.

Основным лекарственным средством, применяемым в РФ для стабилизации ремиссии зависимости от опиоидов, является налтрексон — конкурентный антагонист мю-опиоидных рецепторов, блокирующий эйфоригенное действие опиоидов [11]. Однако, налтрексон не влияет на постабстинентные расстройства такие как: депрессия, тревога, ангедония [12] и повышенная стрессорная реактивность [9], которые сопровождаются актуализацию патологического влечения к опиоидам [7], и повышают риск срыва и рецидива заболевания. Поэтому дополнительная фармакотерапия, направленная на снижение влияния этих факторов, в частности, агонистами центральных альфа-2 адренорецепторов, таким как гуанфацин может повысить эффективность стабилизации ремиссии [6].

Недостаточная и избирательная эффективность терапии стабилизации ремиссии при зависимости от опиоидов может быть обусловлена генетическими различиями между пациентами, что может быть предметом фармакогенетического анализа — поиска индивидуальных генетических особенностей, приводящих к существенным различиям в терапевтической эффективности фармакологических препаратов и их комбинации [3].

Актуальность фармакогенетических исследований обусловлена широкими перспективами развития эффективной персонализированной терапии на основе генетического тестирования пациентов, которое активно внедряется в клиническую практику и становится рутинным методом лабораторной диагностики [5].

Кроме того необходимо изучение генов, кодирующих мишень действия налтрексона — опиоидные рецепторы, генетические варианты которых могут влиять на эффективность фармакотерапии болезней зависимости от ПАВ в целом и опиоидной наркомании, в частности [8].

В рамках анализа фармакогенетических аспектов эффективности комбинации препаратов — налтрексона и гуанфацина перспективным может быть изучение полиморфизма гена альфа-2A-адренорецептора (ADRA2A) — фармакологической мишени гуанфацина. Полиморфизм в промоторной области гена альфа-2A-адренорецептора (ADRA2A) может изменять уровень экспрессии гена и имеет связь с импульсивностью, в частности с нарушением внимания и гиперактивностью у подростков [10], что важно в контексте комбинированной терапии опиоидной наркомании.

Выявление влияния генетических вариантов дает возможность персонализации терапевтических подходов на основе фармакогенетической стратификации пациентов с разными уровнями эффективности фармакотерапии [4; 13].

Цель: Целью данного исследования являлась оценка вариабельности ответа на фармакотерапию налтрексоном и гуанфацином у пациентов с синдромом зависимости от опиоидов в рамках двойного слепого рандомизированного плацебо

контролируемого исследования с двойной маскировкой.

Методы: Исследование было проведено на базе Первого Санкт-Петербургского государственного медицинского университета имени И.П. Павлова (ПСПбГМУ им. И.П. Павлова) и Ленинградского областного наркологического диспансера. Из 345 пациентов, отобранных по результатам прескрининга и согласившихся сдать пробу мочи для определения наличия наркотиков, 40 пациентов не соответствовали критериям включения, а четверо отказались от участия. В исследование был включен 301 пациент, что позволяет рассматривать выборку как репрезентативную в отношении общей популяции пациентов с синдромом зависимости от опиоидов, обращающихся за наркологической помощью. Все пациенты, включенные в исследование, подписали форму информированного согласия, одобренную Этическим комитетом ПСПбГМУ им. И.П. Павлова. На проведение клинического исследования было получено разрешение Министерства здравоохранения (№322 от 21.08.2006).

Пациенты были рандомизированы в 4 исследуемые группы: 1-я группа получала 6-месячный курс налтрексона перорально (Н) 50 мг/сут и гуанфацина (Г) 1 мг/сут (Н+Г), 2-я группа получала налтрексон + плацебо (Н+П), 3-я группа — плацебо + гуанфацин (НП+Г) и 4-я группа двойное плацебо (НП+П). На протяжении 6-месячного периода пациенты должны были приходить в клинику 1 раз в 2 недели для получения фармакотерапии, психологического консультирования, контроля мочи на наркотики, контроля приема пероральных лекарственных форм по рифоблавины в моче, регистрации побочных эффектов и проведения психометрических оценок. Показателем эффективности терапии было удержание в программе лечения, которая определялась отсутствием пропусков двух и более последовательных визитов в исследовательский центр и отсутствием рецидива опиоидной зависимости.

Генетический анализ проводился в лаборатории молекулярной генетики ФГБУ «ФМИЦПН им. В.П.Сербского» МЗ РФ и в лаборатории Бэйлорского медицинского колледжа (США). ДНК выделяли фенол-хлороформным методом из венозной крови, взятой из кубитальной вены, в объеме 5 мл. Генотипирование проводили методом полимеразной цепной реакции (ПЦР) с электрофоретической детекцией, аллель-специфической ПЦР, анализом полиморфизма длин рестрикционных фрагментов (PDRF) с использованием эндонуклеаз рестрикции (СИБЭНЗИМ, Россия). Дизайн олигонуклеотидных праймеров был разработан самостоятельно, синтез праймеров проводился ООО «ДНК-синтез» (Россия). Контроль качества генотипирования проводился путем выборочного случайного анализа 10% проб на секвенаторе GenomeLab GE XP (Beckman Coulter, USA) и уровень ошибок генотипирования не превышал 1%. Пациенты были генотипированы по полиморфным локусам генов: опиоидных рецепто-

ров типов μ (OPRM1) и каппа (OPRK1), дофаминовых рецепторов типов 2 (DRD2) и 4 (DRD4), ферментов катехол-орто-метилтрансферазы (COMT) и дофамин-бета-гидроксилазы (DBH), белка-трансмембранного переносчика дофамина (SLC6A3, DAT1) и альфа-2A-адренорецептора (ADRA2A) — фармакологической мишени гуанфацина.

Статистический анализ проводился с использованием пакета статистических программ SPSS (Statistical Package for the Social Sciences SPSS-17) в лаборатории биомедицинской статистики ПСПбГМУ им. Павлова. Надежность и контроль правильности ввода данных был обеспечен системой «двойного ввода». Размер выборки соответствовал мощности 80%, двухсторонней ошибки первого рода $\alpha=0,025$ и при величине эффекта в 20% или более.

Результаты: Независимо от вида терапии ряд генетических вариантов повышают вероятность завершения программы лечения: аллель T полиморфизма DRD4 521(rs1800955) ($p=0,039$; OR(95%ДИ)=3.7(1.1-12.7); лог-ранк критерий: $p=0,01$); аллель C полиморфизма DRD2 C957T (rs 6277) ($p=0,03$; HR=0,6(0,34-0,95).

Независимо от вида терапии ряд генетических вариантов, напротив, повышают риск рецидива: аллель T (rs510769) OPRM1 ($p=0,053$), аллель A полиморфизма OPRM1 (rs1799971, A118G) ($p=0,056$), аллель S (количество повторов менее 7) полиморфизма экзон III 48 bp DRD4 VNTR ($p=0,001$; HR=3.1(ДИ95% 1.57-6.18).

Эффекты, зависящие от вида терапии: 1) только в группе пациентов, получавших налтрексон и гуанфацин (Н+Г), носители генотипа TT локуса DRD4 521(rs1800955) достоверно дольше удерживались в программе терапии, чем остальные пациенты (генотипы CC и CT) (лог-ранк критерий $P=0,002$); 2) в группе двойного плацебо (НП+ГП) носители аллеля T локуса rs510769 OPRM1 имели больший риск рецидива зависимости по сравнению с генотипом CC ($p=0,016$) и носители ал-

леля A локуса OPRM1 (rs1799971, A118G) имели больший риск рецидива по сравнению с генотипом GG ($p=0,008$) (FDR $P<0,0125$)

Выводы: В данном исследовании была показана вариабельность ответа на фармакотерапию налтрексоном и гуанфацином у пациентов с синдромом зависимости от опиоидов.

Показана роль генов дофаминовой и опиоидной рецепторных систем мозга в эффективности стабилизации ремиссии у больных с зависимостью от опиоидов комбинированной терапией налтрексоном и гуанфацином.

Независимо от варианта комбинированной терапии, полиморфные варианты генов DA системы (дофаминовые рецепторы типов 4 и 2) способствуют удержанию в программе терапии, а полиморфные варианты генов DA системы и опиоидной системы (дофаминовый рецептор типа 4 и μ - опиоидного рецептора) увеличивают риск рецидива зависимости от опиоидов.

Генетические варианты локуса DRD4 521(rs1800955) гена дофаминового рецептора типа 4 проявляются только в группе пациентов, получавших активные препараты и связаны с фармакологическими эффектами налтрексона и гуанфацина, применяемых для стабилизации ремиссии при зависимости от опиоидов.

Эффект полиморфизма гена μ -опиоидного рецептора, в особенности функционального варианта rs1799971 (A118G), увеличивает риск рецидива зависимости от опиоидов только в группе двойного плацебо, что позволяет предположить связь этого гена с личностными особенностями пациентов (черты личности, темперамент или характер), обуславливающие приверженность терапии.

Заключение: По результатам генотипирования возможно выявление высокорезистентных к терапии пациентов, а предварительное проведение генотипирования перед назначением вариантов фармакотерапии может повысить эффективность лечения зависимости от опиоидов налтрексоном.

Список литературы/References

1. Винникова М.А., Илларионова Ю.В. Фармакоэкономический анализ в наркологической практике: излишество или необходимость? Вопросы наркологии. 2012;5:78–95. [Vinnikova MA, Illarionova YuV. Pharmacoeconomic analysis in addiction practice: excess or need? Voprosy narkologii. 2012;5:78–95. (In Russ).]
2. Иванец Н.Н., Кшкикина Е.А., Киржанова В.В., Гуртовенко В.М., Павловская Н.И., Ходырев В.А., Клевно В.А., Соломатин Е.М., Лисянский Б.М. Смертность больных наркоманией в российской федерации. Анализ данных федерального статистического наблюдения. Вопросы наркологии. 2008;3:105-118. [Ivanecz NN, Kkshkina EA, Kirzhanova VV, Gurtovenko VM, Pavlovskaya NI, Hodyrev VA, Klevno VA, Solomatin EM, Lisyanskiy BM. Smertnost bolnyx narkomaniy v rossijskoj federacii. Analiz dannyx federalnogo statisticheskogo nablyudeniya. Voprosy narkologii. 2008;3:105-118. (In Russ).]
3. Кубитов А.О. Фармакогенетика болезней зависимости от психоактивных веществ. Наркология. 2015;11:61–74. [Kibitov AO. Pharmacogenetics of substance dependence disorders. Narkologiya. 2015;11:61–74. (In Russ).]
4. Кубитов А.О. Возможности и перспективы фармакогенетических исследований в наркологии: профилактика, терапия, реабилитация. Вопросы наркологии. 2016;3:3–29. [Kibitov AO. Clinical and therapeutic aspects of addiction. Voprosy narkologii. 2016;3:3–29. (In Russ).]
5. Кукек В.Г., Сычев Д.А., Гасанов И.А. Проблемы клинической фармакогенетики на современном этапе. Клиническая медицина. 2007;85(2):58–63. [Kukes VG, Sychev DA, Gasanov IA. Present-day problems of clinical pharmacogenetics. federalnogo statisticheskogo nablyudeniya. Voprosy narkologii. 2008;3:105-118. (In Russ).]

- Klinicheskaya medicina*. 2007;85(2):58–63. (In Russ).]
6. Палаткин В.Я. Эффективность противоречивой терапии синдрома зависимости от опиоидов комбинацией гуанфацина и налтрексона: клинический и фармакогенетический аспекты. *Наркология*. 2017;16(11):35–46. [Palatkin VYa. Effectiveness of relapse prevention therapy of opioid dependence with combination of guanfacine and naltrexone: clinical and pharmacogenetic aspects. *Narkologiya*. 2017;16(11):35–46. (In Russ).]
 7. Цой-Подосенин М.В., Крупицкий Е.М., Вербицкая Е.В., Звартау Э.Э., Элман И. Функционирование «системы награды» у больных с зависимостью от психоактивных веществ. *Обозрение психиатрии и медицинской психологии имени ВМ Бехтерева*, 2009;1:83–88. [Tsoy-Podosenin MV, Krupitsky EM, Verbitskaya EV, Zvartau EE, Elman I. Different functioning of reward system in alcoholics, drug addicts, and healthy controls. *Obzrenie psixiatrii i medicinskoj psixologii imeni VM Bextereva*, 2009;1:83–88. (In Russ).]
 8. Bauer I.E., Soares J.C., Nielsen D.A. The role of opioidergic genes in the treatment outcome of drug addiction pharmacotherapy: A systematic review *American Journal on Addictions*. 2015;24(1):15–23.
 9. Hyman S.M., Hong K.I.A., Chaplin T.M., Dabre Z., Comegys A.D., Kimmerling A., Sinha R. A stress-coping profile of opioid dependent individuals entering naltrexone treatment: A comparison with healthy controls. *Psychology of Addictive Behaviors*. 2009;23(4):613–619. <http://dx.doi.org/10.1037/a0017324>
 10. Kiive E., Kurrikoff T., Mäestu J., Harro J. Effect of α 2A-adrenoceptor C-1291G genotype and mal-treatment on hyperactivity and inattention in adolescents. *Progress in Neuro-Psychopharmacology and Biological Psychiatry*. 2010;34(1):219–224.
 11. Kleber, H. Pharmacologic Treatments for Heroin and Cocaine Dependence. *The American Journal on Addictions*. 2003;12:5–18.
 12. Krupitsky E.M., Zvartau E.E., Blokhina E.A., Verbitskaya E.V., Wahlgren V.Y., Tsoy-Podosenin M.V., Bushara N.M., Burakov A.M., Masalov D.V., Romanova T.N., Tiurina A.A., Palatkin V.Y., Yaroslavl'tseva T.S., Sulimov G.Y., Pecoraro A., Woody G. Anhedonia, depression, anxiety, and craving in opiate dependent patients stabilized on oral naltrexone or an extended release naltrexone implant. *The American Journal of Drug and Alcohol Abuse*. 2016;42(5):614–620.
 13. Mineur Y. S., Bentham M. P., Zhou W. L., Plantenga M. E., McKee S. A., Picciotto M. R. Antidepressant-like effects of guanfacine and sex-specific differences in effects on c-fos immunoreactivity and paired-pulse ratio in male and female mice. *Psychopharmacology*. 2015;232(19):3539–3549.

Сведения об авторах

Палаткин Владимир Яковлевич — м.н.с. лаборатории клинической фармакологии аддиктивных состояний Института фармакологии им. А.В.Вальдмана ПСПбГМУ им. И.П.Павлова, С.-Петербург, E-mail: vladimir-palatkin@yandex.ru

Кибитов Александр Олегович — д.м.н., руководитель лаборатории молекулярной генетики, ФГБУ «ФМИЦПН им. В.П. Сербского» Минздрава России, Москва, в.н.с. отделения эндокринологической психиатрии ФГБУ «НМИЦ ПН им. В.М. Бехтерева» Минздрава России, С.-Петербург, E-mail: druggen@mail.ru

Блохина Елена Андреевна — к.м.н., в.н.с. лаборатории клинической фармакологии аддиктивных состояний Института фармакологии им. А.В.Вальдмана, ПСПбГМУ им. И.П.Павлова, С.-Петербург, e-mail: blokhinaelena@gmail.com

Бродянский Вадим Маркович — вед.н.с. лаборатории молекулярной генетики, ФГБУ «ФМИЦ ПН им. В.П. Сербского» Минздрава России, e-mail: vb2001@ya.ru

Вербицкая Елена Владимировна — к.б.н., доцент кафедры клинической фармакологии и доказательной медицины ПСПбГМУ им. И.П.Павлова, С.-Петербург, e-mail: Elena.Verbitskaya@gmail.com

Крупицкий Евгений Михайлович — д.м.н., профессор, заместитель директора по научной работе, руководитель отдела наркологии ФГБУ «НМИЦ ПН им. В.М. Бехтерева» Минздрава России, С.-Петербург, руководитель лаборатории клинической фармакологии аддиктивных состояний Института фармакологии им. А.В.Вальдмана ПСПбГМУ им. И.П.Павлова Минздрава России, С.-Петербург; руководитель Отдела наркологии Санкт-Петербургского научно-исследовательского психоневрологического института им. В.М. Бехтерева Минздрава России, С.-Петербург, e-mail: krueuatar@gmail.com

Звартау Эдвин Эдуардович — д.м.н., профессор, заведующий кафедрой фармакологии, Директор Института фармакологии имени А.В. Вальдмана, Первый Санкт-Петербургский государственный медицинский университет имени академика И.П. Павлова Минздрава России, Санкт-Петербург, e-mail: zvartau@gmail.com

DOI : 10.31363/2313-7053-2019-4-1-122-123

Эффективность профилактической программы, направленной на формирование трезвости у лиц, злоупотребляющих алкоголем, не зависит от уровня генетического риска наркологических заболеваний

Вантей В.Б., Яковлев А.Н., Витчинкина В.И.
ГУЗ «Липецкий областной наркологический диспансер»

Резюме. Изучена продолжительность воздержания от алкоголя в зависимости от уровня генетического риска наркологических заболеваний, рассчитанного на основе вклада геномаркеров дофаминовой системы, у 35 взрослых мужчин, злоупотребляющих алкоголем. Установлено, что генетический риск не связан с длительностью воздержания от употребления алкоголя в условиях контроля трезвости.

Ключевые слова: дофамин, генетический риск, алкоголь, профилактика зависимости

The effectiveness of the preventive program aimed at the formation of sobriety in alcohol abusers does not depend on the level of genetic risk of substance abuse

Vantej VB, Jakovlev AN, Vitchinkina VI.
Lipetsk regional narcological dispensary

Summary. Studied the duration of abstinence from alcohol depending on the level of genetic risk of substance abuse, calculated on the basis of the contribution of genomarkers dopamine system, the 35 adult males who abuse alcohol. It was established that the genetic risk is not associated with the duration of abstinence from alcohol in the conditions of sobriety control.

Keywords: dopamine, genetic risk, alcohol, prevention of addiction

Введение. Наличие генетической предрасположенности расценивается как фактор, утяжеляющий течение наркологических заболеваний. С практической точки зрения определение генетического риска наркологических заболеваний (ГР) может обернуться негативной стигматизацией пациента, при которой терапевтические неудачи будут оправдываться неустранимыми генетическими проблемами. При этом реальная эффективность мер, направленных на формирование трезвости, у лиц, имеющих высокий уровень ГР, остается малоисследованной.

В Липецком областном наркологическом диспансере (ЛОНД) проводится профилактическая программа, направленная на формирование трезвости среди работников промышленных предприятий.

При проведении ежегодных профилактических осмотров работник предприятия осматривается врачом-психиатром-наркологом с определением карбогидрат-дефицитного трансферрина (CDT) венозной крови и химико-токсикологическим исследованием (ХТИ) биосред. Кроме того, врач получает данные из баз данных УМВД в отношении совершенных обследуемым правонарушений в состоянии опьянения, а также из других медицинских организаций в отношении перенесенных заболеваний и травм. Диагноз выставляется на основании врачебного осмотра с обязательной оценкой психического статуса, данных лабораторных исследований и объективных анамнестических сведений.

Согласно современному законодательству лица с диагнозом химической зависимости не допускаются к работам с вредными или опасными условиями труда. Лица, имеющие диагноз F1x.1 (по-

требление ПАВ с вредными последствиями) допускаются к работе за исключением деятельности с оружием, управления транспортными средствами и некоторых других профессий. Лица, ведущие трезвый образ жизни, а также потребляющие алкоголь (Z71.1) или наркотики (Z71.2), но с исключённым наркологическим диагнозом, допускаются ко всем работам, за исключением деятельности, связанной с оружием. Однако лица, допущенные к работе по результату медицинского осмотра, нередко становятся источником аварийных ситуаций в связи с прогрессированием наркологического заболевания или в связи с диссимуляцией симптомов. По договоренности с работодателями лица, с диагнозом F1x.1 или имеющие проблемы с образом жизни (Z71.1, Z71.2) допускаются к работе, но в течение 6 месяцев ежемесячно посещают врача психиатра-нарколога, проходят консультирование о вреде потребления алкоголя и наркотиков и подтверждают свою трезвость с определением CDT и ХТИ. По результатам наблюдения диагностическая категория может быть изменена и допуск на работу аннулирован.

Целью нашей работы стала проверка влияния ГР на длительность воздержания от алкоголя у лиц, которые проходили медицинские осмотры и были включены в данную программу по формированию трезвости.

Материалы и методы: В исследовании участвовали рабочие промышленных предприятий, которым по результатам ежегодных медицинских осмотров выставлялся диагноз F10.1 (злоупотребление алкоголем с вредными последствиями) или были выявлены проблемы с образом жиз-

ни (Z71.1, бытовое пьянство). Критериями включения являлись: добровольное информированное согласие на участие в исследовании, русская национальность, возраст 18-55 лет. Исключались из обследования лица, больные психотическими расстройствами, с судорожными приступами в анамнезе, а также мигранты и беженцы.

Все обследуемые информировались о том, что для подтверждения права работать на предприятии необходимо ежемесячно в течение 6 месяцев являться к врачу-психиатру-наркологу и определять концентрацию CDT. Неявка на очередное обследование, или повышение концентрации CDT выше 1.3% приравнивались к рецидиву злоупотребления алкоголя. Лица с диагнозом F10.1 получали амбулаторное лечение согласно действующим рекомендациям.

Генотипирование и расчёт ГР осуществлялись по методике А.О. Кибитова (2013). Генотип DRD2 Taq1 (A1/A2), комбинация полиморфизмов Taq+NcO (A1/A2; N1/N1) в гене DRD2, кластер генотипов гена TH VNTR в интроне 1 (6/6, 7/9, 8/10) оценивались в 1 балл, короткие аллели локуса DRD4 VNTR120 и полиморфизм DRD4 VNTR48 (A2, A4, A7, A8) оценивались в 0,5 балла. Уровень ГР рассчитывался путем суммирования баллов. Применялось ослепление данных, результаты генотипирования не сообщались специалистам, проводящим клиническое обследование.

Статистическая обработка проводилась с помощью программы IBM SPSS Statistics 23.0.

Результаты: Всего в исследовании приняло участие 35 человек, из которых 10 чел. (28,6%) носились к категории Z71.1, а 25 чел. (71,4%) — имели диагноз F10.1. Все обследуемые были мужского пола, со средним специальным образованием, возраст составил $39,34 \pm 9,65$ лет. Двадцать человек из исследуемой выборки (57,1%) страдали соматическими заболеваниями, статистически связанными со злоупотреблением алкоголя (хронический панкреатит, жировой гепатоз, контрактура Дюпюитрена, мужское бесплодие, нарушения сердечного ритма с тахикардией и экстрасистолией, гипертоническая болезнь, ожирение, и др.). Травмы, в том числе повторные, отмечены у 12 чел. или в 34,3% (травмы глаза с попаданием инородных тел, ушибом глазницы, переломы пальцев кисти и стопы, переломы голеней, костей предплечья, резаные раны с повреждением сухожилий и др.). Пятнадцать человек (42,8%) совершали правонарушения, связанные с потреблением спиртного (распитие спиртного в общественных местах, управление транспортным средством в состоянии опьянения).

Уровень ГР среди обследуемых колебался в пределах от 0,5 до 4 баллов, распределение зна-

чений по нормальному типу. Среднее значение ГР для всей выборки составило $1,60 \pm 0,15$ балла. Среднее значение ГР для группы Z71.1 составило $1,10 \pm 0,39$ балла, а в группе F10.1 ГР оказался достоверно выше — $1,80 \pm 0,095$ балла ($p < 0,05$). Уровень ГР показал значимую корреляцию с наличием связанных со злоупотреблением алкоголем заболеваний ($r_s = 0,355$, $p < 0,05$), но не с наличием травм ($r_s = 0,169$, $p > 0,05$) и правонарушений ($r_s = 0,054$, $p > 0,05$). Не было также обнаружено связи с уровнем ГР и концентрацией CDT как при первом ($r_s = -0,051$, $p > 0,05$), так и при последующих обследованиях. Наиболее тесную связь уровень ГР показал с наличием наркологического диагноза F10.1 ($r_s = 0,460$ $p < 0,01$).

Отсутствие трезвости в процессе наблюдения было констатировано у 14 (40%) обследуемых, из них 6 чел. не явились для планового осмотра, а у 8 чел. обнаружено повышение CDT. Воздержание от спиртного в течение 1 мес. подтвердило 8 чел. (22,8%), 2 мес. — 5 чел. (14,3%), в течение 4 мес. — 1 чел. (2,8%), в течение 5 мес. — 3 чел. (8,6%), в течение 6 мес. — 4 чел. (11,5%).

Среди лиц, отказавшихся от подтверждения трезвости, при сборе катанеза в течение 6 мес. зафиксирован один случай алкогольного делирия и один случай отравления алкоголем (кома) с получением термических ожогов 7% тела. Среди лиц, подтвердивших трезвость, новых случаев травм и отравлений, алкогольных эксцессов не отмечено, однако малый размер выборки не дает возможности проведения адекватного статистического сравнения.

Уровень ГР не показал значимых корреляций с длительностью воздержания от алкоголя ($r_s = 0,233$, $p > 0,05$). Средние значения уровня ГР у лиц, отказавшихся от подтверждения трезвости, и лиц, подтвердивших трезвость в течение 6 мес., статистически не различались ($1,36 \pm 0,69$ и $1,62 \pm 0,95$ балла соответственно, $t_{Эмп} = 0,6$, $p > 0,05$).

Не было отмечено также достоверных связей между длительностью трезвости и наличием диагноза ($r_s = 0,045$, $p > 0,05$).

Заключение: В связи с малым количеством наблюдений к полученным результатам следует относиться как к предварительным, что накладывает существенные ограничения на их практическое использование. Однако можно предположить, что уровень ГР не препятствует воздержанию от алкоголя в условиях контроля трезвости, и высокий уровень ГР не должен расцениваться как фактор негативной стигматизации при проведении лечебно-профилактических мероприятий.

Сведения об авторах

Вантей Валерий Борисович — врач психиатр-нарколог диспансерного отделения ГУЗ «Липецкий областной наркологический диспансер». E-mail: valeriyvantey-2012@yandex.ru

Яковлев Алексей Николаевич — к.м.н., заместитель главного врача ГУЗ «Липецкий областной наркологический диспансер». E-mail: yakovlev_an75@mail.ru

Витчинкина Валентина Ивановна — врач лабораторной диагностики, заведующая клинико-диагностической лабораторией ГУЗ «Липецкий областной наркологический диспансер». E-mail: valentule@gmail.com

Изучение ассоциации полиморфных вариантов гена PIP5K2A с коморбидным течением алкогольной зависимости и депрессивных расстройств

Михалицкая Е.В.¹, Рощина О.В.¹, Иванова С.А.^{1,2}, Бохан Н.А.¹

¹НИИ психического здоровья Томского НИМЦ, Россия

²Российский национальный консорциум по психиатрической генетике

Резюме. Одним из общих патогенетических механизмов формирования алкогольной зависимости и депрессивных расстройств может являться нарушение нейромедиаторных систем, в частности — дофаминовой. Фосфатидилинозитол-4-фосфат-5-киназа тип 2 альфа (PIP5K2A) играет важную роль в регуляции нейрональной возбудимости и синаптической дофаминовой нейротрансмиссии. В связи с этим, целью данной работы было оценить наличие ассоциаций полиморфных вариантов гена *PIP5K2A* с коморбидным течением алкогольной зависимости и депрессивных расстройств. Проведенное исследование показало наличие различий в распределении частот генотипов трех полиморфизмов гена *PIP5K2A* (rs946961, rs1132816, и rs1417374) как между группами больных по сравнению с контрольной группой, так и между группой больных и группой с коморбидным течением расстройств.

Ключевые слова: алкогольная зависимость, депрессивные расстройства, коморбидность, фосфатидилинозитол-4-фосфат-5-киназа, полиморфизм генов.

Study of the polymorphic variants of the PIP5K2A gene association with the comorbidity of alcoholism and affective disorders

Mikhailitskaya E.V., Roshchina O.V., Ivanova S.A., Bokhan N.A.

Mental Health Research Institute of TNRMС

Summary. One of the common pathogenetic mechanisms of the formation of alcohol dependence and depressive disorders can be a violation of the neurotransmitter systems, in particular — dopamine. Phosphatidylinositol-4-phosphate-5-kinase type 2 alpha (PIP5K2A) plays an important role in the regulation of neuronal excitability and synaptic dopamine neurotransmission. The aim of this study was to assess the presence of associations of the PIP5K2A gene polymorphic variants with the comorbid course of alcohol dependence and depressive disorders. This study showed differences in the frequency of the genotype distribution of 3 PIP5K2A gene polymorphisms (rs946961, rs1132816, and rs1417374) both between patient groups compared with the control group, and between the patient group and the group with the comorbid course of disorders.

Keywords: alcohol dependence, depressive disorders, comorbidity, phosphatidylinositol-4-phosphate-5-kinase, gene polymorphism

Актуальность. Аддиктивные и аффективные расстройства нередко являются коморбидными заболеваниями, каждое из которых повышает риск развития другого и оказывает взаимное неблагоприятное влияние. Результаты ряда исследований подтверждают высокую частоту коморбидности алкогольной зависимости с депрессивными расстройствами [4,5]. При этом аффективные расстройства часто остаются не диагностированными, что в свою очередь может стать причиной снижения эффективности терапии и ухудшения прогноза течения как аддиктивных, так и аффективных расстройств [2].

Одним из общих патогенетических механизмов формирования алкогольной зависимости и депрессивных расстройств может являться нарушение нейромедиаторных систем, в частности — дофаминовой. Фосфатидилинозитол-4-фосфат-5-киназа тип 2 альфа (PIP5K2A) играет важную роль в регуляции нейрональной возбудимости и синаптической дофаминовой нейротрансмиссии. Независимые генетические исследования обнаружили ассоциацию полиморфизмов гена *PIP5K2A* киназы с

шизофренией в европейских популяциях [3]. Кроме того, были показаны ассоциации полиморфизмов гена *PIP5K2A* с эффективностью терапии депрессивных расстройств [1].

Цель: Изучение ассоциации полиморфных вариантов гена *PIP5K2A* с коморбидным течением алкогольной зависимости и депрессивных расстройств.

Материал и методы

В исследованиях принимали участие 353 пациента, 123 из которых с диагнозом «Синдром зависимости от алкоголя» (F10.2, МКБ-10), 199 — с диагнозом депрессивные расстройства (F32; F33, МКБ-10), и 31 пациент с коморбидным течением алкогольной зависимости и аффективного расстройства, проходивших курс лечения в клиниках НИИ психического здоровья Томского НИМЦ. В контрольную группу включены 239 психически и соматически здоровых лиц, соответствующих по полу и возрасту обследуемым группам больных.

ДНК выделяли из цельной венозной крови с использованием фонол-хлороформного метода. Проведено генотипирование 8 полиморфизмов гена *PIP5K2A* (rs8341, rs746203, rs943190, rs946961, rs10430590, rs10828317, rs1132816, rs1417374) методом ПЦР в реальном времени с использованием наборов фирмы Applied Biosystems (США) на приборе StepOnePlus (Life Technologies, США).

Распределение генотипов по исследованным полиморфным локусам проверено на соответствие равновесию Харди-Вайнберга. Для оценки взаимосвязи частот и генотипов между исследуемыми группами использован критерий хи-квадрата Пирсона с поправкой Йейтса с использованием пакета программ SPSS, версия 20,0. Для оценки ассоциации разных генотипов (аллелей) с расстройствами вычислены отношения шансов (odds ratio (OR)).

Результаты

Полученные данные свидетельствуют о том, что G/G-генотип rs946961 был более распространенным в группе больных алкогольной зависимостью (47,6 %) по сравнению с контрольной группой (32,6 %) (OR = 1,89, 95% CI = 1.16—3.06) ($p = 0,02$). В группе пациентов с депрессивными расстройствами также G/G-генотип данного полиморфизма встречался чаще (46,73 %), чем в группе контроля (OR = 1,81, 95% CI = 1.20—2.75) ($p = 0,02$). Аллель G rs946961 был более распространенным в группе больных с депрессивными расстройствами (68 %), чем в группе контроля (60 %) (OR = 1,44, 95% CI = 1.07—1.93) ($p = 0,02$).

Аллель A rs1132816 чаще встречался в группе больных с алкогольной зависимостью (80 %), чем в группе контроля (71 %) (OR = 1,62, 95%

CI = 1.09—2.42) ($p = 0,02$). Генотип G/G rs1132816 у пациентов с коморбидным течением алкогольной зависимости и депрессивных расстройств встречался чаще (16,7 %), чем в группе с депрессивными расстройствами (3,5 %) и чем в группе с алкогольной зависимостью (4,2 %) (OR = 5,46, 95% CI = 1.61—18.50 и OR = 4,52, 95% CI = 1.22—16.80 соответственно) ($p = 0,005$ и $0,05$ соответственно).

G/G-генотип rs1417374 был более распространенным в группе больных депрессивными расстройствами (56,0 %) по сравнению с контрольной группой (41,2 %) (OR = 1,82, 95% CI = 1.19—2.77) ($p = 0,007$). Аллель G данного полиморфизма также встречался чаще, в группе с больных депрессивными расстройствами (73,6%) по сравнению с контрольной группой (67,0 %) (OR = 1,37, 95% CI = 0.99—1.90) ($p = 0,007$).

Других статистически значимых различий в распределении частот генотипов полиморфизмов гена *PIP5K2A* как между группами больных алкогольной зависимостью и депрессивными расстройствами по сравнению со здоровыми, так и между группами больных по сравнению с больными с сочетанным течением алкогольной зависимости и депрессивных расстройств выявлено не было.

Выводы: Данное исследование показало наличие различий в распределении частот генотипов 3х полиморфизмов гена *PIP5K2A* (rs946961, rs1132816, и rs1417374) как между группами больных по сравнению с контрольной группой, так и между группой больных и группой с коморбидным течением расстройств.

Исследование выполнено при финансовой поддержке РФФИ в рамках научного проекта № 19-315-90032

Литература / References

1. Вялова Н.М., Пожидаев И.В., Османова Д.З. и др. Ассоциация полиморфных вариантов генов *PIP5K2A* и *HTR2C* с эффективностью антидепрессивной терапии у пациентов с текущим депрессивным эпизодом. Журнал неврологии и психиатрии им. С.С. Корсакова. 2017;117(5):58-61 [Vyalova NM, Pozhidaev IV, Osmanova DZ et al. Association of polymorphic variants of *PIP5K2A* and *HTR2C* genes with response to antidepressant therapy of patients with a current depressive episode. Zh Nevrol Psikhiatr Im S.S. Korsakova. 2017;117(5):58-61 (In Russ.)] doi: 10.17116/jnevro20171175158-61;
2. Розин А.И., Рощина О.В., Пешковская А.Г., Белокрылов И.И. Коморбидные сочетания алкогольной зависимости и депрессивных расстройств. Сибирский вестник психиатрии и наркологии. 2018;4(101):40-45 [Rozin A.I., Roshchina O.V., Peshkovskaya A.G., Belokrylov I.I. Comorbid combinations of alcohol dependence and depressive disorders. Sibirskiy vestnik psikhiiatrii i narkologii. 2018;4(101):40-45 (In Russ.)] doi: 10.26617/1810-3111-2018-4(101)-40-45;
3. Федоренко, О.Ю., Рудиков Е.В., Гаврилова В.А. и др. Ассоциация (N251S)-*PIP5K2A* с расстройствами шизофренического спектра: исследование русской популяции Сибири. Журнал неврологии и психиатрии им. С.С. Корсакова. 2013;113(5):58-61 [Fedorenko OYu, Rudikov EV, Gavrilova VA et al. Association of (N251S)-*PIP5K2A* with schizophrenic disorders: a study of the Russian population of Siberia. Zh Nevrol Psikhiatr Im S.S. Korsakova. 2013;113(5):58-61 (In Russ.)];
4. Andersen AM, Pietrzak RH, Kranzler HR et al. Polygenic Scores for Major Depressive Disorder and Risk of Alcohol Dependence. JAMA Psychiatry. 2017;74(11):1153-1160 doi: 10.1001/jamapsychiatry.2017.2269;
5. Carton L, Pignon B, Baguet A et al. Influence of comorbid alcohol use disorders on the clinical patterns of major depressive disorder: A general population-based study. Drug Alcohol Depend. 2018;187:40-47. doi: 10.1016/j.drugalcdep.2018.02.009.

Сведения об авторах

Михалицкая Екатерина Викторовна — аспирант НИИ психического здоровья ФГБНУ «Томский национальный исследовательский медицинский центр РАН». E-mail: uzen63@mail.ru

Рощина Ольга Вячеславовна — м.н.с отделения аффективных состояний НИИ психического здоровья ФГБНУ «Томский национальный исследовательский медицинский центр РАН». E-mail: roshchinaov@vtomske.ru

Иванова Светлана Александровна — д.м.н., профессор, заместитель директора по научной работе НИИ психического здоровья ФГБНУ «Томский национальный исследовательский медицинский центр РАН». E-mail: ivanovaniipz@gmail.com

Бохан Николай Александрович — д.м.н., профессор, академик РАН, Заслуженный деятель науки РФ, директор НИИ психического здоровья ФГБНУ «Томский национальный исследовательский медицинский центр РАН». E-mail: bna909@gmail.com

Внедрение алгоритмов машинного обучения в анализ геномных и феномных данных в области психиатрии

Нургалиев Т.И.

Лаборатория Нейробиологии и Молекулярной Фармакологии, Институт Трансляционной Биомедицины

Резюме. В данной статье кратко описаны современные методы анализа данных в области психиатрии с использованием машинного обучения, а также обозначены возможные перспективы и существующие ограничения этого подхода.

Ключевые слова: машинное обучение, обучение с учителем, обучение без учителя, анализ геномных данных.

Machine learning methods for analyzing genomic and phenomic data in psychiatry

Nurgaliev T.I.

Laboratory of Neuroscience and Molecular Pharmacology, Institute of Translational Biomedicine, Saint-Petersburg State University

Summary. This review briefly describes modern approaches of data analysis in psychiatry using machine learning and gives possible prospects and common obstacles of this approach.

Keywords: machine learning, supervised learning, unsupervised learning, genomics data analysis

Геномные и феномные данные, полученные в результате масштабных исследований психических заболеваний, представляют собой гетерогенные многомерные данные, которые сложно анализировать, используя лишь подходы и методы классической статистики. Наука о данных в настоящее время включает также альтернативный подход к исследованию механизмов сложных комплексных заболеваний — использование алгоритмов машинного обучения, которое уже продемонстрировало высокую эффективность в исследованиях в области психиатрии и потенциально способно обеспечить переход к персонализированной медицине в клинической практике.

Обучение с учителем (деревья принятия решений, K-ближайших соседей, метод опорных векторов, некоторые виды нейронных сетей и др.) — это один из широко распространенных типов задач машинного обучения, в ходе которого алгоритм обучается на парах «стимул-реакция». Результатом имплементации алгоритма служит способность прогнозировать «реакцию» по «стимулу» для незнакомого объекта в результате восстановления искомой зависимости. Подобные алгоритмы могут быть использованы для предсказания наиболее эффективного фармакологического агента и его дозировки для лечения конкретного пациента на основе его геномной информации и/или совокупности фенотипов (сканов МРТ и измерений по клиническим опросникам). Обучение с учителем также продемонстрировало высокую чувствительность в качестве диагностиче-

ского инструмента, в частности для ранней диагностики психических расстройств. Алгоритмы этого типа также способны предсказывать траекторию развития заболевания: переход в хроническую форму, быстрый тип развития или быструю ремиссию, вероятность рецидивов, тяжесть протекания заболевания и качество жизни пациента. Особого внимания также заслуживают регрессионные модели машинного обучения, в частности лассо-регрессия, наиболее точно оценивающая полигенный показатель риска из всех существующих в настоящее время методов.

Среди задач обучения с учителем наибольшего внимания в контексте психиатрии заслуживает задача кластеризации (метод ближайших соседей, алгоритмы DBSCAN и Affinity Propagation, часть нейронных сетей). Задача кластеризации сводится к разбиению выборки на кластеры — подмножества, состоящие из сходных объектов. Способность алгоритмов этого типа к агностическому разбиению выборки пациентов на подгруппы, используя скрытые паттерны данных, делает их перспективным инструментом для пересмотра классификации болезней на основе сочетания молекулярных механизмов заболеваний с их клиническими фенотипами.

Следует также отметить ограничения на применение методов машинного обучения в психиатрических исследованиях. Наиболее важным из них является размер выборки, который наиболее критичен в случае глубокого обучения. Другим ограничивающим моментом также является разреженность данных — большинство алгоритмов не способны работать с данными, в которых есть какие-либо пропуски.

Сведения об авторах

Нургалиев Тимур Ильверович — лаборант-исследователь, лаборатория Нейробиологии и Молекулярной Фармакологии, Институт Трансляционной Биомедицины, Санкт-Петербургский Государственный Университет, магистрант программы «Биоинформатика», Санкт-Петербургский Государственный Университет. E-mail: hmtimurhm@gmail.com

DOI : 10.31363/2313-7053-2019-4-1-128-129

Отсутствие ассоциации полиморфных вариантов rs1065852 и rs3892097 гена CYP2D6 с терапевтической резистентностью при шизофрении

Сосин Д.Н.¹, Иванов М.В.¹, Муслимова Л.М.¹, Иващенко Д.В.^{2,3}, Сычев Д.А.²¹ФГБУ НМИЦ ПН им. В.М. Бехтерева Минздрава России, Санкт-Петербург²ФГБОУ ДПО Российская медицинская академия непрерывного профессионального образования Министерства здравоохранения Российской Федерации, Москва³Российский национальный консорциум по психиатрической генетике

Резюме. По современным данным, около трети пациентов, страдающих шизофренией, имеют терапевтическую резистентность. Метаболизм около 20% лекарственных средств и в основном психотропных препаратов осуществляется при участии изофермента CYP2D6. В настоящей статье приведены данные исследования гена CYP2D6 в качестве маркера терапевтической резистентности при шизофрении. В исследование было включено 130 пациентов, мужчин (65,4%) и женщин (34,6%) в возрасте от 18 до 55 лет, страдающих шизофренией. На основании полученных результатов мы не обнаружили влияния полиморфизмов rs1065852 и rs3892097 гена CYP2D6 на формирование терапевтической резистентности при шизофрении.

Ключевые слова: Антипсихотики, цитохромы, фармакогенетика, терапевтическая резистентность при шизофрении, полиморфизмы генов.

No association of rs1065852 and rs3892097 polymorphisms gene CYP2D6 with treatment resistant schizophrenia

Sosin D.N.¹, Ivanov M.V.¹, Muslimova L.M.¹, Ivashchenko D.V.², Sychev D.A.²¹V.M. Bekhterev national research medical center for psychiatry and neurology, Saint-Petersburg²Russian Medical Academy of Continuous Professional Education, Moscow

Summary. According to modern data, about a third of patients suffering from schizophrenia are considered treatment resistant. The metabolism of about 20% of medicines and mainly psychotropic drugs is caused by the isoenzyme CYP2D6. This article presents the data of the CYP2D6 gene study as biomarkers for the treatment resistant schizophrenia. The study included 130 patients, men (65.4%) and women (34.6%) aged 18 to 60 years with schizophrenia. Based on the results, we found no effect of rs1065852 and rs3892097 polymorphisms gene CYP2D6 on treatment resistant schizophrenia.

Keywords: Antipsychotics, cytochroms, pharmacogenetics, treatment resistant schizophrenia, gene polymorphisms.

Введение. Около трети пациентов, страдающих шизофренией, имеют терапевтическую резистентность. Под данным термином подразумевается полное или частичное отсутствие ответа на проводимую терапию. Выделение предикторов терапевтической резистентности при шизофрении (ТРШ) позволяет не только спрогнозировать развитие данного состояния, а также углубить знания о этиологии и патогенезе. Изоэнзимы CYP450 активно участвуют в метаболизме различных веществ, включая лекарственные препараты. Доля CYP2D6 составляет всего 2% от всех цитохромов P450, однако, он участвует в метаболизме около 20% лекарственных средств, в том числе большинства психотропных препаратов. Есть данные о том, что некоторые полиморфизмы гена CYP2D6 отвечают за плохую переносимость антипсихотической терапии.

Цель исследования. Изучить роль полиморфизмов rs1065852 и rs3892097 гена CYP2D6 в качестве маркеров терапевтической резистентности при шизофрении.

Методы. В исследование было включено 130 пациентов, мужчин (65,4%) и женщин (34,6%)

в возрасте от 18 до 55 лет, с диагнозом из рубрики F20 по МКБ-10. Пациенты были разделены на 2 группы: 1) ТРШ и 2) «респондеры» (от англ. «responder» пациент, отвечающий на терапию). Разделение пациентов проводилось согласно следующим критериям:

пациенты с недостаточным ответом на 2 антипсихотических препарата (по крайней мере, один из которых является нетипичным антипсихотическим средством);

Сохранение суицидальных тенденций, насильственных действий или коморбидного злоупотребления психоактивными веществами.

Обе группы, были сопоставимы по возрасту, возрасту начала заболевания, продолжительности нелеченного психоза, общей длительности заболевания.

Психическое состояние пациентов было оценено посредством шкалы PANSS (Positive and Negative Syndrome Scale) и шкалы общего клинического впечатления CGI-S (Clinical Global Impression Scale). Из образцов крови была выделена ДНК, в последующем проведено генотипирование пациентов методом полимеразной цепной

реакции в реальном времени на амплификаторе Biorad CFX-96.

Статистическая обработка данных осуществлялась с использованием SPSS-statistics 21.0. Ввиду ненормального распределения значений количественных переменных мы использовали тест Хи-квадрат, тест Манна-Уитни.

Результаты. После определения носительства полиморфных вариантов *CYP2D6*, было получено, что 55,4% (72 пациента) были гомозиготны по аллелю *CC*, а 44,6% (58 пациентов) были носителями генотипа *CT* полиморфного варианта rs1065852 гена *CYP2D6*, 66,9% (87 пациентов) были гомозиготны по аллелю *GG*, а 33,1% (43 пациента) носили аллель *GA* полиморфного варианта и rs3892097 гена *CYP2D6*.

***CYP2D6* rs1065852.** При сравнении клинических параметров между носителями генотипов *CC* и *CT* данного полиморфного варианта не было получено значимых отличий по числу госпитализаций ($4,97 \pm 4,41$ и $5,52 \pm 6,14$, соответственно, $p=0,745$), средней продолжительности ремиссии ($12,33 \pm 17,87$ и $19,77 \pm 32,94$, $p=0,876$), количеству неэффективных курсов антипсихотической терапии ($3,36 \pm 5,27$ и $3,79 \pm 4,61$, $p=0,393$), а также обще-

му баллу шкалы PANSS ($63,43 \pm 12,8$ и $61,72 \pm 11,23$; $p=0,436$). Однако, пациенты с генотипом *CT* имели более выраженную клиническую симптоматику ($4,43 \pm 1,14$ против $3,95 \pm 1,13$; $p=0,025$). Также не было получено значимой ассоциации данного полиморфного варианта с ТРШ ($p=0,275$).

***CYP2D6* rs3892097.** Сравнение носителей генотипов *GG* и *GA* также не выявило значимых отличий по числу госпитализаций ($5,3 \pm 5,14$ и $5,64 \pm 6,71$; $p=0,864$), средней длительности ремиссии ($17,36 \pm 27,05$ и $12,86 \pm 22,35$; $p=0,315$), количеству неэффективных курсов антипсихотической терапии ($3,76 \pm 5,55$ и $2,36 \pm 2,9$; $p=0,672$), общему баллу шкалы PANSS ($62,86 \pm 12,51$ и $61,25 \pm 10,89$; $p=0,483$) и шкалы CGI-S ($4,06 \pm 1,14$ и $4,29 \pm 1,16$; $p=0,297$). Данный полиморфный вариант также не показал значимой ассоциации с ТРШ ($p=0,238$).

Заключение. Таким образом, мы не обнаружили влияния полиморфизмов rs1065852 и rs3892097 гена *CYP2D6* на ТРШ. Это может быть связано с тем, что причиной ТРШ являются не только фармакогенетические факторы. Несмотря на это, необходимо подробное изучение взаимосвязи других генетических полиморфизмов с ТРШ.

Сведения об авторах

Сосин Дмитрий Николаевич — младший научный сотрудник отделения биологической терапии психически больных ФГБУ НМИЦ ПН им. В.М. Бехтерева Минздрава России, г. Санкт-Петербург. E-mail: sosin.dmitriy@gmail.com

Иванов Михаил Владимирович — д. м. н., профессор, руководитель отделения биологической терапии психически больных ФГБУ НМИЦ ПН им. В.М. Бехтерева Минздрава России, г. Санкт-Петербург, врач-психиатр высшей категории e-mail: profmikhailivanov@gmail.com

Муслимова Лилия Мухаметшевна — клинический ординатор, ФГБУ НМИЦ ПН им. В.М. Бехтерева Минздрава России, г. Санкт-Петербург. E-mail: muslimova.lil@yandex.ru

Иващенко Дмитрий Владимирович — к.м.н., ФГБОУ ДПО РМАНПО Минздрава России, Научный сотрудник отдела персонализированной медицины НИИ МПМ; доцент кафедры детской психиатрии и психотерапии, г. Москва, врач-психиатр. E-mail: dvi1991@yandex.ru

Сычев Дмитрий Алексеевич — д.м.н., профессор, член-корреспондент РАН, ректор, заведующий кафедрой клинической фармакологии и терапии ФГБОУ ДПО РМАНПО Минздрава России, г. Москва. E-mail: dmitry.alex.sychev@gmail.com

ПРОДОЛЖАЕТСЯ ПОДПИСКА

на научно-практический рецензируемый журнал

«Обозрение психиатрии и медицинской психологии им. В.М. Бехтерева»

Учредителем журнала, основанного в 1896 году Владимиром Михайловичем Бехтеревым, является ФГБУ «Национальный медицинский исследовательский центр психиатрии и неврологии им. В.М. Бехтерева» Минздрава России. Издание входит в рекомендованный ВАК РФ перечень научных журналов для опубликования основных научных результатов диссертаций. Выходит 4 раза в год.

В редакционный совет журнала входят известные российские ученые, врачи-психиатры и психологи, а также представители ведущих научных учреждений в области психиатрии и психологии из стран дальнего и ближнего зарубежья.

Подписаться на журнал можно в любом почтовом отделении.
Подписной индекс по каталогу агентства «Роспечать» —

70232 (полугодовая подписка)



Глиатилин

оригинальный холина альфосцерат

Через тернии к свету!

максимум холина через гематоэнцефалический барьер¹

возвращает в активную жизнь



стабилизация и восстановление клеточных мембран²



эффективная доставка оригинального холина в мозг¹



на дому 3 мл внутримышечно еще удобнее

жидкая форма 600 мг 2 раза в день подходит всем пациентам



1. Т.Н. Саватеева, П.П. Якуцени, И.Ю. Лукьянова, В.В. Афанасьев «Структура-функция-терапевтический эффект» Изд. Атмосфера. Нервные болезни.2, 2011, стр.27-36
2. Инструкция по медицинскому применению препарата Глиатилин Для медицинских работников. На правах рекламы.

РЕКЛАМА



www.глиатилин.рф
www.cscpharma.ru





Научно-практический ежемесячный рецензируемый журнал «**ВОПРОСЫ НАРКОЛОГИИ**» – старейший наркологический журнал в России, выходит с 1988 года. Учредителем и издателем журнала является ФГБУ «Национальный медицинский исследовательский центр психиатрии и наркологии им. В.П. Сербского» Минздрава России.

Журнал «Вопросы наркологии» – единственное в Российской Федерации специализированное издание, посвященное актуальным проблемам наркологии как научной и медицинской дисциплины, вопросам профилактики, лечения и реабилитации в наркологии, медико-биологическим проблемам болезней зависимости от психоактивных веществ и нехимических зависимостей, вопросам организации наркологической помощи и проблемам наркологической службы РФ.

В журнале размещаются приоритетные данные научно-исследовательских работ, рассказывается о новых лекарственных средствах, психотерапевтических и профилактических программах и технологиях. Регулярно печатаются научные обзоры, посвященные различным аспектам психиатрии и наркологии, материалы для практикующих врачей, краткие сообщения, материалы региональных подразделений наркологической службы.

Журнал «Вопросы наркологии» входит в Перечень российских рецензируемых научных журналов, в которых должны быть опубликованы основные научные результаты диссертаций на соискание ученых степеней доктора и кандидата наук Высшей аттестационной комиссией (ВАК) Министерства образования и науки Российской Федерации.

Журнал выходит ежемесячно, 12 раз в год.

Публикации в журнале индексируются в РИНЦ. Импакт-фактор РИНЦ 2018 года – 0,689.

Подписной индекс в каталоге «Роспечати» – 72238.

Подписаться на журнал можно в редакции. Стоимость годового комплекта (12 номеров, выход ежемесячно) – 7 200 рублей.

Оформить подписку на «Вопросы наркологии» можно также по договору оферты, заполнив электронный договор. Оферты размещены:

- оферта № 8887467-17 – без доставки (самовывоз), <https://zakupki.mos.ru/#/offers/23379131>, стоимость годового комплекта – 4 800 рублей;
- оферта № 8879087-17 – с доставкой по почте, <https://zakupki.mos.ru/#/offers/23383811>, стоимость годового комплекта – 7 200 рублей.

Контактные данные редакции:

ответственный секретарь – *Наталья Борисовна Гончарова*,

телефоны: 8(495) 637-26-13; 8(917)511-09-50;

e-mail: goncharova.n@serbsky.ru;

адрес: 119034, г. Москва, Кроноткинский пер., д. 23