

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, Россия

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

³Российский 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 Federation

²Bekhterev 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, депрессии, 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, RNC PG) веб-сайт: RNC PG.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 генетики.

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 кожный 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 РАССТРОЙСТВО (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 исследовательских Центров.
- **ПЕРВЫЙ ЭПИЗОД ПСИХИЧЕСКОГО ЗАБОЛЕВАНИЯ. Проспективное исследование (2020-2025).** Мультицентровый проект, идет формирование пула исследовательских 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». Конференция» 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 (РНКИП).

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, Neznakov 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