

# 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 <sup>2</sup>. Сравнение частот генотипов и аллелей в исследуемых группах проводили по критерию <sup>2</sup>. 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. Смугевич 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