

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 фолон-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 psikiatrii 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