

УДК 616.89+575

## СОВРЕМЕННЫЕ ДОСТИЖЕНИЯ И НАПРАВЛЕНИЯ ПЕРСПЕКТИВНОГО РАЗВИТИЯ ГЕНЕТИКИ И ФАРМАКОГЕНЕТИКИ ПСИХИЧЕСКИХ ЗАБОЛЕВАНИЙ

А.О. Кибитов, Г.В. Рукавишников, Г.Э. Мазо, Е.М. Крупицкий

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

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

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.

2–3 декабря 2019 года в Санкт-Петербурге в «НМИЦ ПН им. В.М.Бехтерева» Минздрава России прошла Всероссийская научно-практическая конференция с международным участием «Генетика и фармакогенетика психических заболеваний». Мероприятие было проведено при финансовой поддержке Российского фонда фундаментальных исследований. Проект № 19-05-20051. Официальный веб-сайт конференции; <http://genetics-conference.ru>

Конференция была посвящена обсуждению фундаментальных проблем и прикладных вопросов генетики и фармакогенетики основных психических забо-

леваний (шизофрения, аффективные расстройства, биполярное аффективное расстройство, химические и нехимические зависимости). В рамках конференции ведущие российские и иностранные специалисты обсудили проблемы генетического контроля риска формирования психических заболеваний, взаимодействия «геном-окружающая среда», фармакогенетики терапевтических и побочных эффектов фармакотерапии психических и наркологических заболеваний, а также вопросы генетического влияния на результаты комплексной терапии (генетика терапевтического эффекта – therapy genetics). Были представлены концептуальные и теоретические доклады, результаты как клинических исследований, так и исследований на животных с использованием генетических экспериментальных моделей. Значительная часть докладов была посвящена проблемам трансляции результатов генетических и фармакогенетических исследований в области психиатрии, а также актуальным вопросам внедрения фармакогенетических методов в практику психиатрии. В программу конференции был включен симпозиум для выступлений молодых ученых (до 35 лет). В рамках конференции прошла отдельная секция по биоинформатическим методам в популяционных научных исследованиях в области психиатрической генетики. Прошла дискуссия в рамках круглого стола по обмену опытом и международной коллаборации научных консорциумов по психиатрической генетике, включая Российский национальный консорциум по психиатрической генетике. Конференция является второй специализированной конференцией в России по данной тематике, первая конференция прошла в ноябре 2017 году в Москве при поддержке РФФИ.

На Конференции было представлено более 50 докладов по различным направлениям генетики, геномики и фармакогенетики в психиатрии и наркологии. В Конференции приняли участие зарубежные

докладчики из Великобритании, Германии и США. Были представлены доклады из научных центров разных регионов страны: Москва, Санкт-Петербург, Томск, Нижний Новгород, Липецк, Уфа.

В статье приводится обзор основных научных направлений Конференции.

### **Генетика и геномика психических заболеваний**

В докладе проф. Michael O'Donovan (Университет Кардиффа (Кардифф, Великобритания); Консорциум по психиатрической геномике (PGC)) «Геномные исследования шизофрении: современные достижения» (Genomics Studies of Schizophrenia: Current State of the Art) был сделан обзор актуальных результатов современных высокотехнологичных исследований в области геномики шизофрении в рамках крупнейшего на сегодня профильного международного консорциума – Консорциум по психиатрической геномике (PGC). Представлены результаты полногеномных ассоциативных исследований (GWAS, genome wide association studies) крупнейших на сегодня когорт пациентов с шизофренией (около 500 тыс. пациентов) и контрольной группы (более 1 млн. участников), а также описаны результаты анализа данных GWAS для построения полигенных шкал риска (polygenic risk scores, PRS) как инструментов для изучения разных вариантов клинического фенотипа психических заболеваний и оценки популяционной структуры риска развития психических заболеваний, в частности, шизофрении. Показаны важнейшие находки – гены и системы генов, вовлеченные в формирование генетического риска развития шизофрении, описаны новые подходы и методы для глубокого анализа генетической архитектуры шизофрении и возможности геномики для выявления новых механизмов этиологии и патогенеза заболевания.

В докладе проф. В.Е.Голимбет (Научный центр психического здоровья РАН (Москва); Российский национальный консорциум по психиатрической генетике (РНКПГ) «Эра post-GWAS в генетике шизофрении» [9] было отмечено, что использование методологии широкомасштабного сканирования генома (GWAS) позволило выявить регионы, ассоциированные с шизофренией. Следующий этап исследований (post-GWAS анализ), предполагает выявление в регионах GWAS полиморфизмов, которые связаны с заболеванием причинно-следственной связью (каузальные полиморфизмы). Проанализированы 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 представ-

ляет изучение транскрипционных факторов, которые могут быть мастер-регуляторами экспрессии.

В докладе проф. Valentina Escott-Price (Университет Кардиффа, Кардифф, Великобритания; Консорциум по психиатрической геномике (PGC)). «Применение подходов с использованием полигенных шкал риска для изучения генетической архитектуры шизофрении» (Using polygenic risk score approaches to investigate the common-variant genetic architecture of schizophrenia) [37] было представлено резюме ассоциированного анализа полигенного риска шизофрении (построение полигенных шкал риска (polygenic risk scores, PRS) с рядом фенотипов в крупной когорте населения Великобритании (N=442 192). Выявлено, что у людей с более высоким генетическим грузом по шизофрении без диагностированных психических расстройств 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 индивидуумов связана с повышением плодовитости. Это в свою очередь ведет к сохранению аллелей риска шизофрении в популяции.

В докладе М.В.Алфимовой (Научный центр психического здоровья РАН, Москва). «Многофакторные полигенные модели в персонифицированной психиатрии» [2] было показано, что 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 докладе 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.

В докладе Lin Zhicheng (Гарвардский университет, Бостон, США «Генетика дофаминэргических систем: сравнение аддикций и болезни Паркинсона» (Dopaminergic Genetics of Substance Use Disorders vs. Parkinson's Disease) [36] было показано, что расстройства, связанные с употреблением психоактивных веществ (SUDs) и болезнь Паркинсона (PD) связаны с нарушениями дофаминэргической нейромедиации и имеют высокий уровень 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.

В докладе В.А.Розанова (Санкт-Петербургский государственный университет, Санкт-Петербург; Российский национальный консорциум по психиатрической генетике (РНКПГ)). «Полногеномные ассоциативные исследования в суицидологии: анализ основных результатов» [26] было отмечено, что 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.

В докладе О.С.Куриной (Научно-исследовательский клинический институт педиатрии им. академика Ю.Е.Вельтищева; Российский национальный исследовательский медицинский университет им. Н.И.Пирогова Минздрава России, Москва) «Хромосомные аномалии и вариации числа копий последовательностей ДНК в группе детей с недифференцированными формами нарушения психики» [20] представлены результаты исследования, в котором было 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.

В докладе А.В.Казанцевой (Институт биохимии и генетики, Уфимский федеральный исследова-

тельский центр Российской академии наук, Уфа) «Использование моделей полигенного риска для предсказания развития униполярной депрессии и суицидального поведения на основании черт тревожного ряда как эндофенотипов» [14] представлены результаты исследования в котором было проведено конструирование моделей полигенного риска (PRS), связанных с индивидуальными различиями в уровне тревожности, повышенный уровень которой являются эндофенотипом развития депрессии и суицидального поведения, на основании результатов генотипирования 63 полиморфных вариантов генов серотонинэргической, 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 униполярной депрессии ( $P_{0.2} = 0,033$ ,  $\beta = -5,24$ ,  $r^2 = 0,78$ ) в группе женщин, что указывает на важность учета половой принадлежности в ходе построения PRS моделей.

Ряд докладов по этой тематике были сделаны на секции молодых ученых. В докладе Д.А.Абашкина (Научный центр психического здоровья РАН, Москва; Молодежная секция РНКПГ) «Эпигеномное редактирование потенциальных энхансеров генов риска шизофрении: подходы к оптимизации генетических конструкций» [1] отмечено, что хотя наследственные факторы вносят существенный вклад в развитие шизофрении, однако, несмотря на многолетние исследования, генетическая архитектура и механизмы участия генетических факторов в развитии этого заболевания 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 авторами было 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.

В докладе А.С.Ракитко (Генотек, Москва; Молодежная секция РНКПГ) «Депрессия и тревога в популяции: результаты пилотного проекта по изучению полногеномных ассоциаций» был представлен первичный анализ данных совместного проекта Российского национального консорциума по психиатрической генетике и медицинской генетической компании «Генотек» по изучению генетики

депрессии и тревоги на популяционной выборке России. Проект стартовал в начале 2019 года и на сегодня в анализ включены данные более, чем 2 500 участников. Используются геномные данные участников исследования и фенотипические данные, полученные в ходе он-лайн опроса, включающие данные Госпитальной шкалы тревоги и депрессии (HADS). Получены предварительные результаты, на основе которых после завершения проекта будет возможно проведение исследования типа GWAS и построения полигенных шкал риска для различных фенотипических характеристик, в том числе включающих симптомы тревоги и депрессии. Важным аспектом исследования является его популяционный характер, что позволит выявить генетические маркеры доклинических форм аффективных расстройств.

В докладе А.Е.Николишина (Национальный медицинский исследовательский центр психиатрии и наркологии им. В.П.Сербского Минздрава России, Москва; Молодежная секция РНКПГ) «Генетические особенности дофаминергической нейромедиаторной системы у пациентов с сочетанием алкогольной зависимости и депрессии» [23] представлены результаты исследования, целью которого было проверить гипотезу о влиянии полиморфизмов дофаминовой (ДА) нейромедиаторной системы на риск развития депрессии у пациентов с алкогольной зависимостью. Были изучены 104 стационарных пациента: 64 пациента с сочетанием диагнозов «алкогольная зависимость (АЗ)» и «депрессия» (F10.2 и F32, F33 по МКБ-10, средний возраст  $41,23 \pm 9.903$  года) и 40 пациентов с диагнозом «алкогольная зависимость» (F10.2 по МКБ-10, средний возраст  $45,57 \pm 10.853$  лет) и 113 человек группы контроля (средний возраст  $43.65 \pm 4.318$  лет). У пациентов с сочетанием АЗ и депрессии частота встречаемости аллеля С полиморфизма rs161115 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% ( $p=0,010$ ). Впервые показано, что полиморфные варианты локуса rs1108580 гена DBH выступают как важные факторы риска развития депрессии у пациентов с АЗ. Полиморфизм rs161115 гена DBH также может принимать важное участие в развитии депрессии у пациентов с АЗ, что требует дальнейшего изучения.

В докладе В.Б.Вантея (Липецкий областной наркологический диспансер, Липецк; Молодежная секция РНКПГ) «Эффективность профилактической программы, направленной на формирование трезвости у лиц, злоупотребляющих алкоголем,

не зависит от уровня генетического риска наркологических заболеваний» [7] были представлены результаты исследования, в котором была изучена продолжительность воздержания от алкоголя в зависимости от уровня генетического риска наркологических заболеваний, рассчитанного на основе вклада генетических полиморфизмов генов дофаминовой системы, у 35 взрослых мужчин, злоупотребляющих алкоголем. Установлено, что генетический риск не связан с длительностью воздержания от употребления алкоголя в условиях контроля трезвости.

В докладе Е.В.Михалицкой (НИИ психического здоровья, Томский национальный исследовательский медицинский центр РАН, Томск; Молодежная секция РНКПГ) «Изучение ассоциации полиморфных вариантов гена PIP5K2A с коморбидным течением алкогольной зависимости и депрессивных расстройств» [22] было отмечено, что 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 группами, выделенными на основании присутствия коморбидных депрессивных нарушений у больных с алкогольной зависимостью.

В докладе А.А.Федотовой (Национальный медицинский исследовательский центр психиатрии и наркологии им. В.П.Сербского Минздрава России, Москва) «Влияние полиморфизма Val158Met гена КОМТ на параметры компонента N100 слухового вызванного потенциала и выполнение теста “oddball” в норме и при шизофрении» [33] представлены результаты исследования 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.

#### **Экспериментальные генетические модели психических заболеваний**

В докладе Е.А.Будыгина (Медицинский Центр Уэйк Форест, Уинстон-Салем, США) «Оптогенетические подходы к анализу роли дофаминергической

нейромедиации в развитии зависимости от алкоголя: от корреляций к механизмам» [6] отмечено, что, 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 авторы использовали новейший оптогенетический подход для выявления роли дофаминергической нейромедиации в контроле мотивационного компонента потребления алкоголя.

В докладе Р.Р.Гайнетдинова (Институт трансляционной биомедицины Санкт-Петербургского государственного университета, Санкт-Петербург; Российский национальный консорциум по психиатрической генетике (РНКПГ)) «Трансгенные модели психических заболеваний» были описаны современные возможности анализа патогенеза психических заболеваний и разработки новых психофармакологических препаратов с использованием трансгенных экспериментальных животных. Подчеркнута необходимость комплексных трансляционных подходов с использованием данных геномных исследований и возможностей экспериментальной генетики.

В докладе А.В.Калуева (Юго-Западный Университет, Чунцин, КНР; Институт трансляционной биомедицины Санкт-Петербургского государственного университета, Санкт-Петербург) «Геномные механизмы патогенеза тревоги и депрессии на экспериментальных моделях» [15] обсуждались возможности моделирования на экспериментальных животных аффективных расстройств, в том числе тревоги и депрессии. Были представлены результаты исследования по изучению экспрессии генов мозга мышей при хроническом 20-дневном социальном стрессе по методике проф. Н.Н.Кудрявцевой (ИЦГ) для экспериментального подтверждения гипотезы о генах-интеграторах в мозге, активность которых может специфически сопрягать тревожно-депрессивные механизмы патогенеза ЦНС. В докладе были 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.

В докладе И.М.Суханова (Институт фармакологии им.А.В.Вальдмана, Первый Санкт-Петербургский

государственный медицинский университет им. акад. И.П.Павлова», Санкт-Петербург) «Крысы, нокаутные по гену дофаминаминового транспортера, как новая доклиническая модель гипер- и гипо-дофаминергических состояний» [31] было отмечено, что линия крыс без функционального дофаминаминового транспортера (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 каталепсией. 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 нейромедиации.

#### **Клинические и трансляционные аспекты генетических исследований в психиатрии**

В докладе проф. Н.Г.Незнанова (Национальный медицинский исследовательский центр психиатрии и неврологии им. В.М. Бехтерева Минздрава России, Санкт-Петербург) «Возможности и проблемы трансляционной психиатрии» был дан анализ современного состояния трансляционной психиатрии в России и в мире, как наиболее востребованного и актуального направления развития психиатрии как клинической дисциплины и современной науки. Выделены основные проблемы на пути реального внедрения достижений биологии, генетики, современных «омиксных» технологий в клиническую практику. Были сформулированы наиболее перспективные в настоящее время пути развития трансляционной психиатрии с опорой на клиническую практику и важнейшие вопросы организации психиатрической помощи населению России.

В докладе Г.Э.Мазо (Национальный медицинский исследовательский центр психиатрии и неврологии им. В.М.Бехтерева Минздрава России, Санкт-Петербург; Российский национальный консорциум по психиатрической генетике (РНКПГ)) «Терапевтическая резистентность при депрессии с позиций генетики и фармакогенетики» [21] было отмечено, что современные тенденции в развитии концепции терапевтически резистентных депрессий (ТРД) – 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 терапевтической резистентности 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 разработку специальных лабораторных подходов, которые будут способствовать разработки персонализированного подхода к терапии.

В докладе Н.В.Семеновой (Национальный медицинский исследовательский центр психиатрии и неврологии им. В.М. Бехтерева Минздрава России, Санкт-Петербург) «Этические аспекты проведения геномных исследований в психиатрии» [29] подчеркивалось, что 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 биобанкингу.

В докладе А.О.Кибитова (Национальный медицинский исследовательский центр психиатрии и наркологии им. В.П. Сербского Минздрава России, Москва; Российский национальный консорциум по психиатрической генетике (РНКПГ)) «Возможности оценки генетического влияния на результаты комплексной терапии психических заболеваний: генетика терапевтического эффекта (therapy genetics)» была предложена концепция развития нового направления – генетики терапевтического эффекта: от отдельного препарата или метода – к системе стратификации пациентов на основе генетических маркеров для дифференцированного подхода в рамках реальной персонализации терапии. Развитие этого направления требует построения сложных динамических клинических фенотипов психических заболеваний и их систем, максимально информативных в отношении результатов комплексной терапии психиатрического пациента. Дизайн исследований должен быть проспективным, необходимо использовать трансомилогический подход и современные методы генетического анализа. Ожидаемые результаты нового направления исследований: оценка генетического влияния на результаты комплексной терапии психических расстройств и поиск генетических маркеров эффективности терапии; выявление и валидизация систем генетических маркеров для стратификации пациентов по ожидаемому уровню эффективности терапии, оценки риска развития терапевтической

резистентности, оценки уровня выраженности плацебо-эффекта.

В докладе А.Ю.Беспалова (Институт фармакологии им.А.В.Вальдмана, Первый Санкт-Петербургский государственный медицинский университет им. акад. И.П. Павлова), Санкт-Петербург) «Фенотипическое многообразие фармакодинамического ответа в доклинических исследованиях: перспективы использования в разработке персонализированной терапии» были описаны проблемы и перспективы развития возможностей для адекватной оценки фенотипа в доклинических исследованиях новых лекарственных средств для терапии психических заболеваний.

В докладе Р.В.Ахапкина (Национальный медицинский исследовательский центр психиатрии и наркологии им. В.П. Сербского Минздрава России, Москва) « RDoc: интеграция или разобщение нейронауки и психопатологии?» [3] были представлены современные методологические подходы. 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 ценными, потому что он является единственными источником непосредственно наблюдаемых данных. Вычислительная наука является перспективным инструментом для соединения психопатологических и нейробиологических данных в будущем.

В докладе Д.А.Сычева и Д.В. Иващенко (Российская медицинская академия непрерывного профессионального образования Минздрава России, Москва) «Клинико-фармакологические технологии персонализированной медицины: что сейчас и что будет?» [32] отмечалось, что «омиксные» биомаркеры являются перспективными инструментами для персонализации фармакотерапии в том числе и психических заболеваний, так как 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.

В докладе Т.В.Жиляевой (Приволжский исследовательский медицинский университет) Минздрава России, Нижний Новгород; Российский национальный консорциум по психиатрической генетике (РНКПГ)) «Генетические маркеры нарушений одноуглеродного обмена при шизофрении» [10] представлены результаты мировых данных и собственных исследований ассоциации ряда однонуклеотидных генетических полиморфизмов (SNP), влияющих на одноуглеродный обмен, с риском развития шизоф-

рени 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 при шизофрении.

В докладе А.С.Глотова (Институт трансляционной биомедицины Санкт-Петербургского государственного университета, Санкт-Петербург; Российский национальный консорциум по психиатрической генетике (РНКПГ)). «Избыточная масса тела: психиатрические и генетические аспекты» обсуждались сложные вопросы анализа генетического влияния на взаимосвязь психической и соматической патологии, в частности, ожирения и метаболического синдрома.

В докладе Г.В.Рукавишников (Национальный медицинский исследовательский центр психиатрии и неврологии им. В.М.Бехтерева Минздрава России, Санкт-Петербург; Молодежная секция РНКПГ)) «Генетические и эпигенетические аспекты коморбидности депрессии и соматических заболеваний» [27] было отмечено, что 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 авторами была предложена гипотеза кластерной генетической коморбидности депрессии и соматических заболеваний.

В докладе А.Н.Яковлева и В.Б.Вантея (Липецкий областной наркологический диспансер, Липецк) «Генетический риск наркологических заболеваний у несовершеннолетних: фенотипические эффекты» [34] представлены результаты исследования, в котором в нескольких несвязанных малых выборках изучены корреляции между генетическим риском химической зависимости, рассчитанным на основании вклада генетических маркеров 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 уровнем генетического риска и разработки

индивидуальных профилактических программ. Однако эти наблюдения нуждаются в подтверждении в ходе более представительных исследований.

В докладе А.С.Бойко (НИИ психического здоровья, Томский национальный исследовательский медицинский центр РАН, Томск; Молодежная секция РНКПГ)). «Гены дофаминовых рецепторов и транспортера у больных шизофренией: ассоциации с клиническими характеристиками заболевания» [5] представлены результаты генотипирования 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.

В докладе Н.Ю.Сафоновой (Национальный медицинский исследовательский центр психиатрии и неврологии им. В.М.Бехтерева Минздрава России, Санкт-Петербург) «Генетические аспекты немоторных проявлений болезни Паркинсона» [28] было отмечено, что 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 болезням-модифицирующей терапии.

В докладе Е.Г.Полтавской (НИИ психического здоровья, Томский национальный исследовательский медицинский центр РАН, Томск; Молодежная секция РНКПГ) «Типы течения шизофрении и полиморфизмы генов нейрональных протеинкиназ на модели RIP5K2A, GSK3B и AKT1» [25] отмечалось, что 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 RIP5K2A (rs10828317, rs8341, rs746203), GSK3B (rs334558), AKT1 (rs3730358, rs1130214) проводилось методом ПЦР в реальном времени. Выявлена ассоциация rs8341 RIP5K2A 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.

В докладе Ю.В.Коцюбинской (Национальный медицинский исследовательский центр психиатрии и неврологии им. В.М. Бехтерева Минздрава России, Санкт-Петербург) «Генетические факторы риска развития синдрома болевой дисфункции височно-нижнечелюстного сустава» [18] было показано, что

в настоящее время синдром болевой дисфункции височно-нижнечелюстного сустава (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. 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 катехоламинимов, в частности таких как адреналин, который способствует образованию стойких болевых состояний посредством стимуляции  $\beta_2$ -адренергических рецепторов в периферической и центральной нервной системе.

В докладе Н.М.Вяловой (НИИ психического здоровья, Томский национальный исследовательский медицинский центр РАН, Томск) «Ассоциация полиморфных вариантов генов рецепторов серотонина, ферментов синтеза и метаболизма серотонина с депрессивным расстройством и клинической ремиссией» [8] были 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.

В докладе М.А.Зеленовой (Научный центр психического здоровья РАН, Москва) «Процессы-кандидаты расстройств аутистического спектра, выявленные с помощью анализа вариаций числа копий последовательностей ДНК» [11] было отмечено, что, несмотря на большое количество выявленных генов-кандидатов психических заболеваний, молекулярные механизмы большинства из них остаются неизвестными. Чтобы восполнить этот пробел, в данной работе авторы исследовали 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.

Проблемы клинических аспектов генетических исследований в психиатрии обсуждались в докладах молодых ученых. В докладе Е.Д.Касьянова (Национальный медицинский исследовательский центр психиатрии и неврологии им. В.М.Бехтерева Минз-

драва России, Санкт-Петербург; Молодежная секция РНКПГ) «Роль генетических исследований с семейным дизайном в изучении аффективных расстройств» [16] была отмечена актуальность и перспективность семейных исследований в психиатрии на новом методологическом и научном уровне. 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. Выделены преимущества комплексных клинических и молекулярно-генетических исследований на основе семейного дизайна.

#### **Фармакогенетика психических заболеваний**

В докладе проф. Е.М.Крупницкого (Национальный медицинский исследовательский центр психиатрии и неврологии им. В.М. Бехтерева Минздрава России, Санкт-Петербург; Российский национальный консорциум по психиатрической генетике (РНКПГ)) «Фармакогенетика химических зависимостей» [19] 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 геной инженерии могут являться новым перспективным подходом к патогенетической терапии болезней зависимости.

В докладе проф. С.А.Ивановой (НИИ психического здоровья, Томский национальный исследовательский медицинский центр РАН, Томск; Российский национальный консорциум по психиатрической генетике (РНКПГ)) «Новые подходы к фармакогенетике лекарственно индуцированной гиперпролактинемии у больных шизофренией» [12] представлены результаты исследования по изучению 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 исследо-

вания 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. Отмечается необходимость дальнейших исследований для разработки персонализированных подходов к терапии.

В докладе Urs Heilbronner (Институт психиатрической геномики и феномики, Мюнхенский университет Людвига-Максимилиана, Мюнхен, Германия; Международный консорциум по фармакогенетике препаратов лития (ConLiGen)) «Генетические предикторы терапевтического ответа на препараты лития (Genetic predictors of lithium treatment response) [39] отмечено, что препараты лития остаются фармакологическими препаратами первой линии для лечения биполярного аффективного расстройства (БАР). Тем не менее, ответ на лечение неоднороден, что объясняется несколькими доказательными подходами, включая генетические факторы. К сожалению, ни гипотетические подходы, 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 GWAS Консорциума генетики лития (ConLiGen) 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.

В докладе Е.А.Блохиной (Институт фармакологии им.А.В. Вальдмана, Первый Санкт-Петербургский государственный медицинский университет им. акад. И.П.Павлова, Санкт-Петербург) «Поиск генетических предикторов ответа на фармакотерапию налтрексоном при опиоидной зависимости» [4] были представлены результаты исследования, целью которого была оценка влияния полиморфных вариантов генов опиоидной и дофаминовой систем на эффективность противорцидивной 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 противорцидивной

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.

В докладе Д.В.Иващенко (Российская медицинская академия непрерывного профессионального образования Минздрава России, Москва; Российский национальный консорциум по психиатрической генетике (РНКПГ)) «Фармакогенетические факторы безопасности антипсихотиков у подростков с острым психотическим эпизодом» [13] отмечено, что фармакогенетические подходы к подбору безопасной дозы антипсихотиков активно разрабатываются в последние годы. К настоящему моменту проведено небольшое количество фармакогенетических исследований безопасности антипсихотиков, включающих подростков с острым психотическим эпизодом. Полиморфные варианты генов CYP2D6 и ABCB1 – наиболее вероятные кандидаты для фармакогенетических исследований безопасности антипсихотиков. Целью исследования было 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. Нами учтена также сопутствующая психофармакотерапия. Переносимость психофармакотерапии оценивалась при помощи шкал UKU Side Effects Rating Scale (UKU SERS), Symptom-Angus Scale (SAS), Barnes Akathisia rating scale (BARS). От каждого пациента получен буккальный соскоб, проведено генотипирование полиморфных вариантов CYP3A4\*22 (rs2740574), CYP3A5\*3

(6986A>G, rs776746), CYP2D6\*4, \*10 (rs3892097, rs1065852), ABCB1 1236C>T (rs1128503), 2677G>T/A (rs2032582), 3435C>T (rs1045642) методом ПЦР в реальном времени. 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» (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). 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 психическим эпизодом.

В докладе Н.А.Сиваковой (Национальный медицинский исследовательский центр психиатрии и неврологии им. В.М. Бехтерева Минздрава России, Санкт-Петербург) «Распространенность аллельных вариантов гена CYP2D6\*10 (100C>T, rs1065852) у больных эпилепсией Северо-Западного региона и Сибири» [30] представлены результаты исследования распространенности 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» уровни метаболизма в Северо-Западном и Сибирском регионах России, что может быть связано с генетическим дрейфом и накоплением аллелей, характерных для европейской и азиатской популяций.

На секции молодых ученых в докладе В.Я.Палаткина (Институт фармакологии им. А.В. Валдьмана, Первый Санкт-Петербургский государственный медицинский университет им. акад. И.П. Павлова, Санкт-Петербург). «Вариабельность ответа на фармакотерапию налтрексоном и гуанфацином у пациентов с синдромом зависимости от опиоидов: фармакогенетический аспект» [24] рассматривалась 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 адренорецепторов 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 проведенного исследования являлась оценка вариабельности ответа на фармакотерапию налтрексоном и гуанфацином у пациентов с синдромом зависимости от опиоидов. Представленная 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. Предварительное проведение генотипирования перед назначением вариантов фармакотерапии может повысить эффективность лечения зависимости от опиоидов.

#### Научные генетические консорциумы в области психиатрии

В докладе проф. Michael O'Donovan и проф. Valentina Escott-Price (Университет Кардиффа, Кардифф, Великобритания; Консорциум по психиатрической геномике (PGC)). «Международный консорциум по психиатрической геномике (PGC): история, структура, важнейшие достижения» (Psychiatric Genomics Consortium (PGC): history, structure, major achievements) была представлена история создания крупнейшего в мире научного консорциума в области психиатрической генетики и геномики- Psychiatric Genomics Consortium (PGC), который был создан в 2007 году. За 12 лет работы PGC был проведен анализ крупнейших в мире выборок пациентов и контрольных индивидуумов для изучения генетической архитектуры основных психических заболеваний. Получены впечатляющие результаты, выявлены гены и генетические системы, которые вносят наибольший вклад в формирование генетического риска психических заболеваний, показан высокий уровень генетической общности различных нозологических форм психических заболеваний. Данные исследований PGC на сегодняшний день обладают наилучшим уровнем доказательности, на их основе проводятся различные дополнительные исследования, например с использованием полигенных шкал риска, результаты которых позволяют получить ответы на важнейшие вопросы психиатрической генетики и дают основания для трансляции в практику психиатрии. Дальнейшими направлениями работы PGC должны стать исследования с углубленным изучением фенотипа психических заболеваний и повышения уровня клинической ценности фенотипирования.

В докладе Urs Neilbronner (Институт психиатрической геномики и фенотики, Мюнхенский университет

Людвига-Максимилиана, Мюнхен, Германия; Международный консорциум по фармакогенетике препаратов лития (ConLiGen) «Международный консорциум по фармакогенетике препаратов лития (ConLiGen): достижения и коллаборации (The international consortium of lithium genetics (ConLiGen): achievements and collaborations) [40] была представлена деятельность международного консорциума по фармакогенетике препаратов лития. Хотя общеизвестно, что ответ на терапию препаратами лития 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 проектом. 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.

В докладе А.Грязновой (Институт психиатрической геномики и феномики, Мюнхенский университет Людвига-Максимилиана, Мюнхен, Германия) «Инфраструктура «PsyCourse» как пример организации лонгитудинального исследования в области биологической психиатрии (PsyCourse infrastructure as example for longitudinal research in biological psychiatry) [38] был представлен детальный дизайн и схема проспективного исследования «PsyCourse» 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 докладе дан обзор ключевых свойств исследования PsyCourse и, в частности, его инфраструктуры. Помимо протокола исследования, предоставлена информация об инструментах ИТ, управлении данными, защите данных, контроле качества, анализе данных и обмене данными с сотрудниками. Докладчик подчеркнул необходимость фундаментальной подготовки исследователей в проекте.

В докладе А.О.Кибитова (Национальный медицинский исследовательский центр психиатрии и наркологии им. В.П.Сербского Минздрава России, Москва; Российский национальный консорциум по психиатрической генетике (РНКПГ)). «Российский

национальный консорциум по психиатрической генетике: итоги первых двух лет работы, возможности развития и международных коллабораций» [17] были представлены предпосылки и история создания, цели и задачи, а также принципы организации и работы Российского национального консорциума по психиатрической генетике (РНКПГ) [35]. Было отмечено, что 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. Цель Консорциума: изучение генетических основ психических заболеваний в российской популяции для повышения эффективности их профилактики и лечения [35]. В докладе были подведены первые итоги работы за два года, дан краткий обзор завершенных, текущих и планируемых проектов в рамках РНКПГ.

В докладе Е.Д.Касьянова (Национальный медицинский исследовательский центр психиатрии и неврологии им. В.М.Бехтерева Минздрава России, Санкт-Петербург; Молодежная секция РНКПГ). «Молодежная секция Российского национального консорциума по психиатрической генетике: старт проекта по развитию кадрового резерва для профессионального роста» был представлен проект РНКПГ по развитию кадрового резерва – с сентября 2019г. начато формирование Молодежной Секции консорциума, участие в которой дает молодым ученым: возможности профессионального и научного роста; освоения современных методов и технологий; участия в наборе пациентов, анализе данных и рейтинговых публикациях. За 2 месяца участниками Молодежной секции стали более 20 молодых ученых, студентов, аспирантов и ординаторов. Более половины участников Молодежной секции выступили с докладами на конференции.

#### **Биоинформатика в исследованиях по психиатрической генетике и геномике**

Отдельный симпозиум был посвящен биоинформатическим методам и подходам в популяционных исследованиях генетики и геномики психических заболеваний. В рамках этого симпозиума были

рассмотрены и проанализированы: современные возможности биоинформатики и анализа больших данных на примере сотрудничества PGC с Британским биобанком (UK BioBank) (Valentina Escott-Price (Университет Кардиффа, Кардифф, Великобритания; Консорциум по психиатрической геномике (PGC)) Биоинформатика в популяционных генетических исследованиях психических заболеваний (Bioinformatics in population genetic studies of mental illness); Важнейшие аспекты специфики биоинформатического анализа сложных в этническом плане попу-

ляций, таких как популяция России (А.С.Ракитко (Генотек, Москва; Молодежная секция РНКПГ) «Биоинформатический анализ мультиэтнических коллекций при полногеномном поиске ассоциаций с психическими заболеваниями); Новые возможности анализа сложных поведенческих фенотипов на основе биоинформатических технологии (А.Е.Шиков Институт Биоинформатики, Городская больница № 49, Санкт-Петербург) Поиск молекулярных детерминант сложных поведенческих признаков человека с применением биоинформатического анализа данных GWAS.

## ЛИТЕРАТУРА

1. Абашкин Д.А., Куришев А.О., Смирнова С.В., Карпов В.Е., Голимбет В.Е. Эпигенетическое редактирование потенциальных энхансеров генов риска шизофрении: подходы к оптимизации генетических конструкций // *Обзор психиатрии и медицинской психологии имени В.М.Бехтерева*. 2019. № 4–1. С. 103–105.
2. Алфимова М.В. Многофакторные полигенные модели в персонализированной психиатрии // *Обзор психиатрии и медицинской психологии имени В.М.Бехтерева*. 2019. № 4–1. С. 55–57.
3. Ахапкин Р.В. RDoC: интеграция или разобщение нейронауки и психопатологии? // *Обзор психиатрии и медицинской психологии имени В.М.Бехтерева*. 2019. № 4–1. С. 65–66.
4. Блохина Е.А., Крупицкий Е.М., Кибитов А.О., Палаткин В.Я., Ярославцева Т.С., Вербицкая Е.В., Звартау Э.Э. Поиск генетических предикторов ответа на фармакотерапию налтрексоном при синдроме зависимости от опиоидов // *Обзор психиатрии и медицинской психологии имени В.М.Бехтерева*. 2019. № 4–1. С. 61–64.
5. Бойко А.С., Пожидаев И.В., Падерина Д.З., Семке А.В. Гены дофаминовых рецепторов и транспортера у больных шизофренией: ассоциации с клиническими характеристиками заболевания // *Обзор психиатрии и медицинской психологии имени В.М.Бехтерева*. 2019. № 4–1. С. 93–94.
6. Будыгин Е.А. Оптогенетические подходы к анализу роли дофаминергической нейромедиации в развитии зависимости от алкоголя: от корреляций к механизмам // *Обзор психиатрии и медицинской психологии имени В.М.Бехтерева*. 2019. № 4–1. С. 39–40.
7. Вантей В.Б., Яковлев А.Н., Витчинкина В.И. Эффективность профилактической программы, направленной на формирование трезвости у лиц, злоупотребляющих алкоголем, не зависит от уровня генетического риска наркологических заболеваний // *Обзор психиатрии и медицинской психологии имени В.М.Бехтерева*. 2019. № 4–1. С. 122–123.
8. Вялова Н.М., Симуткин Г.Г. Ассоциация полиморфных вариантов генов рецепторов серотонина, ферментов синтеза и метаболизма серотонина с депрессивным расстройством и клинической ремиссией // *Обзор психиатрии и медицинской психологии имени В.М.Бехтерева*. 2019. № 4–1. С. 95–97.
9. Голимбет В.Е., Голов А.К., Кондратьев Н.В. Эра POST-GWAS в генетике шизофрении // *Обзор психиатрии и медицинской психологии имени В.М.Бехтерева*. 2019. № 4–1. С. 6–7.
10. Жилыева Т.В., Пятайкина А.С., Благодирова А.С., Мазо Г.Э. Генетические маркеры нарушений одноуглеродного метаболизма при шизофрении // *Обзор психиатрии и медицинской психологии имени В.М.Бехтерева*. 2019. № 4–1. С. 67–69.
11. Зеленова М.А., Ворсанова С.Г., Юров И.Ю. Процессы-кандидаты расстройств аутистического спектра, выявленные с помощью анализа вариаций числа копий последовательностей ДНК // *Обзор психиатрии и медицинской психологии имени В.М.Бехтерева*. 2019. № 4–1. С. 101–102.
12. Иванова С.А. Новые подходы к фармакогенетике лекарственно-индуцированной гиперпролактинемии у больных шизофренией // *Обзор психиатрии и медицинской психологии имени В.М.Бехтерева*. 2019. № 4–1. С. 21–23.
13. Иващенко Д.В., Буромская Н.И., Шиманов П.В., Дейч Р.В., Рижикова К.А., Гришина Е.А., Шевченко Ю.С., Сычев Д.А. Фармакогенетические биомаркеры безопасности антипсихотиков у подростков с острым психотическим эпизодом // *Обзор психиатрии и медицинской психологии имени В.М.Бехтерева*. 2019. № 4–1. С. 75–77.
14. Казанцева А.В., Еникеева Р.Ф., Давыдова Ю.Д., Валинуров Р.Г., Ахмерова И.Ю., Малых С.Б., Лобаскова М.М., Хуснутдинова Э.К. Использование моделей полигенного риска для предсказания развития униполярной депрессии и суицидального поведения на основании черт тревожного ряда как эндофенотипов // *Обзор психиатрии и медицинской психологии имени В.М.Бехтерева*. 2019. № 4–1. С. 82–83.
15. Калыев А.В., Демин К.А., Волгин А.Д. Геномные механизмы патогенеза тревоги и депрессии на экспериментальных моделях // *Обзор психиатрии и медицинской психологии имени В.М.Бехтерева*. 2019. № 4–1. С. 48–50.
16. Касьянов Е.Д., Мазо Г.Э., Кибитов А.О. Роль генетических исследований с семейным дизайном в изучении аффективных расстройств // *Обзор психиатрии и медицинской психологии имени В.М.Бехтерева*. 2019. № 4–1. С. 106–108.
17. Кибитов А.О. Российский национальный консорциум по психиатрической генетике: итоги первых двух лет работы, возможности развития и международных коллабораций // *Обзор психиатрии и медицинской психологии имени В.М.Бехтерева*. 2019. № 4–1. С. 31–35.
18. Коцюбинская Ю.В. Генетические факторы риска развития синдрома болевой дисфункции височно-нижнечелюстного сустава // *Обзор психиатрии и медицинской психологии имени В.М.Бехтерева*. 2019. № 4–1. С. 88–90.
19. Крупицкий Е.М., Ахметова Э.А., Асадуллин А.Р. Фармакогенетика химических зависимостей // *Обзор психиатрии и медицинской психологии имени В.М.Бехтерева*. 2019. № 4–1. С. 12–20.
20. Куринная О.С., Юров И.Ю., Ворсанова С.Г. Хромосомные аномалии и вариации числа копий последовательностей ДНК в группе детей с недифференцированными формами нарушения психики // *Обзор психиатрии и медицинской психологии имени В.М.Бехтерева*. 2019. № 4–1. С. 80–81.
21. Мазо Г.Э., Руквишиников Г.В., Кибитов А.О. Терапевтическая резистентность при депрессии с позиции генетики и фармакогенетики // *Обзор психиатрии и медицинской психологии имени В.М.Бехтерева*. 2019. № 4–1. С. 43–47.
22. Михалицкая Е.В., Рошина О.В., Иванова С.А., Бохан Н.А. изучение ассоциации полиморфных вариантов гена PIP5K2A с коморбидным течением алкогольной зависимости и депрессивных расстройств // *Обзор психиатрии и медицинской психологии имени В.М.Бехтерева*. 2019. № 4–1. С. 124–126.
23. Николишин А.Е., Бродянский В.М., Чупрова Н.А., Соловьева М.Г., Кибитов А.О. Генетические особенности дофаминергической нейромедиаторной системы у пациентов с сочетанием алкогольной зависимости и депрессии // *Обзор психиатрии и медицинской психологии имени В.М.Бехтерева*. 2019. № 4–1. С. 112–114.
24. Палаткин В.Я., Кибитов А.О., Крупицкий Е.М., Блохина Е.А., Бродянский В.М., Вербицкая Е.В., Звартау Э.Э. Варибельность ответа на фармакотерапию налтрексоном и гуанфацином у пациентов с синдромом зависимости от опиоидов: фармакогенетический аспект // *Обзор психиатрии и медицинской психологии имени В.М.Бехтерева*. 2019. № 4–1. С. 118–121.
25. Полтавская Е.Г., Федоренко О.Ю. Типы течения шизофрении и полиморфизмы генов нейрональных протеинкиназ на модели PIP5K2A, GSK3B И AKT1 // *Обзор психиатрии и медицинской психологии имени В.М.Бехтерева*. 2019. № 4–1. С. 98–100.
26. Розанов В.А., Мазо Г.Э., Кулемин Н.А., Горбачев А.Ю., Касьянов Е.Д. Полногеномные ассоциативные исследования в суицидологии – анализ основных результатов // *Обзор психиатрии и медицинской психологии имени В.М.Бехтерева*. 2019. № 4–1. С. 58–60.
27. Руквишиников Г.В., Кибитов А.О., Мазо Г.Э., Незнанов Н.Г. Генетические и эпигенетические аспекты коморбидности депрессии и соматических заболеваний // *Обзор психиатрии и медицинской психологии имени В.М.Бехтерева*. 2019. № 4–1. С. 78–79.
28. Сафонова Н.Ю. Генетические аспекты немоторных проявлений болезни паркинсона // *Обзор психиатрии и медицинской психологии имени В.М.Бехтерева*. 2019. № 4–1. С. 86–87.
29. Семенова Н.В. Этические аспекты проведения геномных иссле-

- дований в психиатрии // *Обзор психиатрии и медицинской психологии имени В.М.Бехтерева*. 2019. № 4–1. С. 41–42.
30. Сивакова Н.А., Шнайдер Н.А., Дмитренко Д.В., Липатова Л.В., Толмачев М.Ю., Насырова Р.Ф. Распространенность аллельных вариантов гена CYP2D6\*10 (100C>T, RS1065852) у больных эпилепсией Северо-Западного региона и Сибири // *Обзор психиатрии и медицинской психологии имени В.М.Бехтерева*. 2019. № 4–1. С. 91–92.
  31. Суханов И.М., Лео Д., Тур М.А., Белозерцева И.В., Савченко А.А., Гайнетдинов Р.Р. Крысы, нокаутные по гену дофаминавого транспортера, как новая доклиническая модель гипер- и гипо-дофаминергических состояний // *Обзор психиатрии и медицинской психологии имени В.М.Бехтерева*. 2019. № 4–1. С. 84–85.
  32. Сычев Д.А. Клинико-фармакологические технологии персонализированной медицины: что сейчас и что будет? // *Обзор психиатрии и медицинской психологии имени В.М.Бехтерева*. 2019. № 4–1. С. 24–25.
  33. Федотова А.А., Киренская А.В. Влияние полиморфизма VAL158MET гена КОМТ на параметры компонента N100 слухового вызванного потенциала и выполнение теста «ODDBALL» в норме и при шизофрении // *Обзор психиатрии и медицинской психологии имени В.М.Бехтерева*. 2019. № 4–1. С. 109–111.
  34. Яковлев А.Н., Пашкевич Н.В., Витчинкина В.И. Генетический риск наркологических заболеваний у несовершеннолетних: фенотипические эффекты // *Обзор психиатрии и медицинской психологии имени В.М.Бехтерева*. 2019. № 4–1. С. 73–74.
  35. Fedorenko O.Y., Golimbet V.E., Ivanova S.A., Levchenko A., Gainetdinov R.R., Semke A.V., Simutkin G.G., Gareeva A.E., Glotov A.S., Gryaznova A., Iourov I.Y., Krupitsky E.M., Lebedev I.N., Mazo G.E., Kaleda V.G., Abramova L.I., Oleichik I.V., Nasykhova Y.A., Nasyrova R.F., Nikolishin A.E., Kasyanov E.D., Rukavishnikov G.V., Timerbulatov I.F., Brodyansky V.M., Vorsanova S.G., Yurov Y.B., Zhilyaeva T.V., Sergeeva A.V., Blokhina E.A., Zvartau E.E., Blagonravova A.S., Aftanas L.I., Bokhan N.A., Kekelidze Z.I., Klimentov T.V., Anokhina I.P., Khusnutdinova E.K., Klyushnik T.P., Neznanov N.G., Stepanov V.A., Schulze T.G., Kibitov A.O. Opening up new horizons for psychiatric genetics in the Russian Federation: moving toward a national consortium // *Mol. Psychiatry*. 2019. Vol. 24. N 8. P. 1099–1111.
  36. Carl L.Z., Hall F.S., Bell R.L. Dopamine genetics: substance use disorders vs. Parkinson's disease // *Обзор психиатрии и медицинской психологии имени В.М. Бехтерева*. 2019. № 4–1. С. 36–38.
  37. Escott-Price V. Using polygenic risk score approaches to investigate the common-variant genetic architecture of schizophrenia // *Обзор психиатрии и медицинской психологии имени В.М.Бехтерева*. 2019. № 4–1. С. 8–11.
  38. Gryaznova A. The PSYCOUSE infrastructure as an example for longitudinal research in biological psychiatry // *Обзор психиатрии и медицинской психологии имени В.М. Бехтерева*. 2019. № 4–1. С. 53–54.
  39. Heilbronner U. Genetic predictors of lithium response // *Обзор психиатрии и медицинской психологии имени В.М. Бехтерева*. 2019. № 4–1. С. 26–27.
  40. Heilbronner U. The international consortium of lithium genetics (CONLIGEN): achievements and collaborations // *Обзор психиатрии и медицинской психологии имени В.М. Бехтерева*. 2019. № 4–1. С. 51–52.

## СОВРЕМЕННЫЕ ДОСТИЖЕНИЯ И НАПРАВЛЕНИЯ ПЕРСПЕКТИВНОГО РАЗВИТИЯ ГЕНЕТИКИ И ФАРМАКОГЕНЕТИКИ ПСИХИЧЕСКИХ ЗАБОЛЕВАНИЙ

**А.О. Кибитов, Г.В. Рукавишников, Г.Э. Мазо, Е.М. Крупицкий**

В статье представлен обзор научных докладов, представленных на Всероссийской научно-практической конференции с международным участием «Генетика и фармакогенетика психических заболеваний» (Санкт-Петербург, 2–3 декабря 2019 года. Конференция была посвящена обсуждению фундаментальных проблем и прикладных вопросов генетики и фармакогенетики основных психических заболеваний (шизофрения, аффективные расстройства, биполярное аффективное расстройство, химические и нехимические зависимости). В рамках конференции ведущие иностранные и российские специалисты обсудили проблемы генетического контроля риска формирования психических заболеваний, взаимодействия «геном-окружающая среда», фармакогенетики терапевтических и побочных эффектов фармакотерапии психических и наркологических заболеваний, а также вопросы генетического влияния на резуль-

таты комплексной терапии (генетика терапевтического эффекта – therapy genetics). Были представлены концептуальные и теоретические доклады, результаты как клинических исследований, так и исследований на животных с использованием генетических экспериментальных моделей. Значительная часть докладов была посвящена проблемам трансляции результатов генетических и фармакогенетических исследований в области психиатрии, а также актуальным вопросам внедрения фармакогенетических методов в практику психиатрии. Прошла дискуссия в рамках круглого стола по обмену опытом и международной коллаборации научных консорциумов по психиатрической генетике, включая Российский национальный консорциум по психиатрической генетике.

**Ключевые слова:** психиатрия, генетика, геномика, фармакогенетика, научные генетические консорциумы

## RECENT ACHIEVEMENTS AND PROMISING DEVELOPMENTS IN GENETICS AND PHARMACOGENETICS OF MENTAL DISORDERS

**A.O. Kibitov, G.V. Rukavishnikov, G.E. Mazo, E.M. Krupitsky**

The article offers an overview of research papers presented at the Russian conference with international participation ‘Genetics and pharmacogenetics of mental disorders’ (St. Petersburg, December 2–3, 2019). The conference focused on fundamental and applied issues of genetics and pharmacogenetics of principal mental disorders (schizophrenia, affective disorders, bipolar disorder, chemical and behavioral addictions). Foreign and Russian participants discussed the subjects of genetic control for the psychiatric risk population, genome-environment interactions, pharmacogenetics of therapeutic and adverse effects in pharmacotherapy of mental disorders and addictions, and also genetic influences on outcome of complex therapy

(so called ‘therapy genetics’). The participants presented conceptual and theoretic papers as well as findings of clinical and also experimental research using animal genetic models. Significant number of papers dealt with translation of results of genetic and pharmacogenetic investigations into psychiatric practice, and also more active involvement of pharmacogenetic methods. A round-table discussion concerned international collaboration between psychiatric genetics consortia including the Russian National Psychiatric Genetics Consortium.

**Key words:** psychiatry, genetics, genomics, pharmacogenetics, research genetics consortia

**Кибитов Александр Олегович** – доктор медицинских наук, руководитель лаборатории ФГБУ «Национальный медицинский исследовательский центр психиатрии и наркологии им. В.П.Сербского» Минздрава России, г.Москва; ведущий научный сотрудник отделения эндокринологической психиатрии, ФГБУ «Национальный медицинский исследовательский центр психиатрии и неврологии им. В.М.Бехтерева» Минздрава России, Санкт-Петербург; e-mail: druggen@mail.ru

**Рукавишников Григорий Викторович** – кандидат медицинских наук, научный сотрудник отделения эндокринологической психиатрии ФГБУ «Национальный медицинский исследовательский центр психиатрии и неврологии им. В.М.Бехтерева» Минздрава России, Санкт-Петербург; e-mail: grigory\_v\_r@mail.ru

**Мазо Галина Элевна** – доктор медицинских наук, главный научный сотрудник, руководитель отделения эндокринологической психиатрии ФГБУ «Национальный медицинский исследовательский центр психиатрии и неврологии имени В.М.Бехтерева» Минздрава России, Санкт-Петербург; e-mail: galina-mazo@yandex.ru

**Крупицкий Евгений Михайлович** – доктор медицинских наук, профессор, заместитель директора по научной работе, руководитель отдела наркологии Национального медицинского исследовательского центра психиатрии и неврологии им. В.М.Бехтерева. Руководитель лаборатории клинической фармакологии аддиктивных состояний института фармакологии им. А.В. Вальдмана 1-го СПбГМУ им. И.П.Павлова. Санкт-Петербург; e-mail: krueator@gmail.com