

*E.B. Shustov, A.E. Kim*

## **PROSPECTIVE MACROMOLECULAR DRUG TARGETS IN PSYCHOPHARMACOLOGY**

**Evgeniy Shustov** – Chief Researcher, the Institute of Toxicology of Federal Medical Biological Agency of Russia, professor, the Department of Pharmacology and Clinical Pharmacology, St. Petersburg Chemical and Pharmaceutical University of the Ministry of Health of the Russian Federation, member of the Russian Academy of Natural Sciences, Winner of the State Prize of the Russian Federation in Science and Technology, Doctor of Medicine, professor, St. Petersburg; **e-mail:** shustov-msk@mail.ru.

**Alexey Kim** – teacher, the Department of Pathologic Physiology, S.M. Kirov Military Medical Academy, PhD in Medicine, St. Petersburg; **e-mail:** alexann@mail.ru.

*Having analyzed genetic databases, information about genetic predisposition to development and severe course of certain mental diseases (schizophrenia, depression, cyclothymia) and states of dependence on ethanol and opiates, we distinguish prospective macromolecular targets, the impact on the targets in question may turn out to be promising for the development of pharmacological agents for gene therapy. We demonstrate that the polygenic nature of the predisposition to schizophrenia makes it impossible to solve the problem of gene diagnosis and therapy of this disease. The statistically proved increased expression of the gene-receptor of natural cytotoxicity (NCR1) was the gene marker of clinically significant depression. For a clinically similar state of cyclothymia, hypo-expression of the A3-adenosine receptor may be the gene marker.*

*Non-specific genes for the nervous system (the main histocompatibility complex, universal GTP-binding receptor protein, membrane transporters of soluble substances) as well as CNS-specific genes (opioid receptor, acidic leucine-saturated nuclear protein, RNA-binding protein, transcription factor of the LIM family) can be attributed to the gene markers of predisposition to alcoholism, and the severity of the toxic effect of ethanol is mostly associated with the polymorphisms of the GABA-A receptor gene. The greatest differentiating alcohol addiction is characteristic of the genes H2-D1, Anp32a, Gnb1, Rbm45. The analysis of genomic databases showed that the genes encoding the synthesis of delta1-opiate receptor proteins are most closely associated with predisposition to opiate addiction.*

*The identified gene markers have population polymorphisms affecting the mental state of residents of certain ethnic categories living mainly in the Asian part of the territory of the Russian Federation, which must be taken into account when solving the problems of personalized and population psychopharmacology and pharmacoeconomy.*

*In accordance with the general principles of gene therapy, the impact on the overexpressed gene can be carried out by specific ribozymes or antisense interfering microRNAs. At the current level of the development of gene therapy tools for the hypo-expressive state of receptor-dependent processes, pharmacological approaches to their correction have not been developed yet.*

**Keywords:** alcoholism; gene markers of predisposition; gene therapy; depression; opiate addiction; polymorphism; population pharmacology; cyclothymia.

*Е.Б. Шустов, А.Е. Ким*

## **ПЕРСПЕКТИВНЫЕ МАКРОМОЛЕКУЛЯРНЫЕ МИШЕНИ ДЕЙСТВИЯ ЛЕКАРСТВЕННЫХ СРЕДСТВ В СФЕРЕ ПСИХОФАРМАКОЛОГИИ**

**Евгений Борисович Шустов** – главный научный сотрудник, Институт токсикологии Федерального медико-биологического агентства России, профессор кафедры фармакологии и клинической фармакологии Санкт-Петербургского государственного химико-фармацевтического университета МЗ РФ, лауреат Государственной премии Российской Федерации в области науки и техники, академик РАН, доктор медицинских наук, профессор, Санкт-Петербург; e-mail: shustov-msk@mail.ru.

**Алексей Евгеньевич Ким** – преподаватель кафедры патологической физиологии Военно-медицинской академии им. С.М. Кирова, кандидат медицинских наук, г. Санкт-Петербург; e-mail: alexpann@mail.ru.

*В статье на основе анализа материалов изучения открытых баз генетических данных, сведений о генетической предрасположенности к формированию и тяжести течения ряда психических заболеваний (шизофрения, депрессия, циклотимия) и состояний зависимости от этилового спирта и опиатов выявлены перспективные макромолекуллярные мишени, воздействие на которые может быть перспективным для разработки фармакологических средств генной терапии. Продемонстрировано, что полигенный характер предрасположенности к шизофрении делает нереальным решение задачи по генной диагностике и терапии этого заболевания. Генным маркером клинически значимой депрессии была статистически достоверно повышенная экспрессия гена рецептора 1 запуска естественной цитотоксичности (NCR1). Для клинически близкого состояния циклотимии генным маркером может быть гипоэкспрессия A3-аденозинового рецептора.*

*К числу генов, являющихся маркерами предрасположенности к алкоголизму, могут быть отнесены как неспецифические для нервной системы гены (главного комплекса гистосовместимости, универсального ГТФ-связывающего рецепторного белка, мембранные транспортеры растворимых веществ), так и специфические для ЦНС гены (опиоидного рецептора, кислого лейцин-насыщенного ядерного протеина, РНК-связывающего протеина, транскрипционного фактора семейства LIM), а тяжесть токсического действия этанола в большей степени связана с полиморфизмами гена ГАМК-А рецептора. Наибольшая дифференцирующая зависимость от алкоголя способность характерна для генов H2-D1, Apr32a, Gnb1, Rbm45. Анализ геномных баз данных показал, что с предрасположенностью к опийной наркомании наиболее тесно связаны гены, кодирующие синтез рецепторных белков дельта1-опиатного рецептора.*

*Выявленные генные маркеры имеют популяционные полиморфизмы, влияющие на психическое состояние жителей определенных этнических категорий, проживающих преимущественно в азиатской части территории РФ, что необходимо учитывать в решении задач персонифицированной и популяционной психофармакологии и фармакоэкономики.*

*В соответствии с общими принципами генной терапии, воздействие на гиперэкспрессированный ген может осуществляться специфическими к нему рибозимами или антисмысловыми интерферирующими миРНК. На современном уровне развития средств генной терапии для гипоэкспрессивного состояния рецептор-зависимых процессов фармакологические подходы к их коррекции до настоящего времени не разработаны.*

**Ключевые слова:** алкоголизм; генные маркеры предрасположенности; генная терапия; депрессия; опиатная зависимость; полиморфизм; популяционная фармакология; циклотимия.

### *Введение*

Отмечавшийся со второй половины прошлого века бурный рост исследований в сфере неврологии и поведения человека закономерно привел к расшифровке многих молекулярных механизмов функци-

ирования нервной системы и созданию различных групп лекарственных средств, действующих на их основе. В первую очередь это касается лекарственных средств, влияющих на медиаторный обмен. Расшифровка структуры различных

подтипов рецепторов медиаторов, выделение белков рецептурного комплекса, идентификация кодирующих их синтез генов позволили научному сообществу сформировать международные базы данных по белкам-мишеням. Методами математического моделирования изучены особенности молекулярного взаимодействия лиганд-рецепторного взаимодействия, позволяющие определять (или прогнозировать) типовые эффекты действия сотен тысяч химических соединений.

Достаточно подробно изучены особенности взаимодействия нейротропных лекарственных средств на нейрональную мембрану и расположенные на ее поверхности ионные каналы и белки-переносчики медиаторов. Выявлены ферменты, участвующие в метаболической биотрансформации медиаторов, работающие в зоне синаптического переключения нейронов. В то же время процессы жизнедеятельности нейронов, не связанные с медиаторной функцией, остаются изученными явно недостаточно. Во многом это связано с несовершенством методов прижизненного изучения нейронов и их субклеточных структур. В связи с этим для целой группы лекарственных средств, действие которых направлено на энергетические и метаболические потребности нейронов, их резистентность к повреждающим воздействиям, процессы мышления, внимания и памяти, молекулярные механизмы действия или не расшифрованы вовсе, или имеют предположительный характер.

Достижения современной медицинской генетики, геномики и протеомики позволили сделать переход от расшифровки молекулярных механизмов действия лекарственных средств к их конструированию на основе технологий компьютерной визуализации и вычислитель-

ных экспериментов по взаимодействию молекул-мишеней и молекул потенциальных лекарственных средств [7]. Молекулярными мишенями при этом чаще всего выступают такие макромолекулы, как белки (структурные белки, рецепторные белки, ферменты), полинуклеотидные комплексы (фрагменты ДНК, РНК), а также генные ансамбли, кодирующие синтез различных белков.

В настоящее время в арсенале нейрофармакологии в качестве мишеней достаточно полно (практически полностью из известных на современном уровне развития науки) представлены макромолекулы, имеющие отношения к нейротрансмиттерам (рецепторы, синаптические транспортеры, ферменты биотрансформации) и нейромодуляторам (рецепторы, частично – ферменты биотрансформации). Начато развитие групп препаратов, мишениями которых являются отдельные гены и связанные с ними полипептиды (белки). Наиболее интересные медико-биологические работы, ведущиеся в настоящее время сфере нейрофармакологии, относятся к изучению генетической предрасположенности к шизофрении, депрессивным состояниям, аутизму, алкоголизму, опиатной наркомании и разработке медицинских технологий по их предупреждению или редукции. Важным является то, что в патогенезе и эпидемиологии развития основных психиатрических заболеваний специалистами признается ведущая роль генетических факторов. Так, в табл. 1 приведены данные о статистическом вкладе генетического фактора в развитие некоторых заболеваний.

Таким образом, **целью** работы было обоснование выбора перспективных макромолекулярных мишеней для разработки новых фармакологических средств геном-

Таблица 1

#### Вклад генетических факторов в развитие некоторых распространенных психических заболеваний

Заболевание	Оценка роли генетических факторов, %
Шизофрения	82-85
Маниакально-депрессивный психоз	79-93
Аффективное расстройство, тяжелый депрессивный эпизод	33-48

Источник: сост. авторами по [2; 11; 14].

ной терапии психической патологии человека. Для достижения цели исследования последовательно решались следующие задачи:

- контентный анализ научной литературы об исследованиях, выполненных по проблеме генетической предрасположенности к исследуемой психической патологии;
- анализ геномных баз данных на предмет поиска и характеристики генов предрасположенности к исследуемой психической патологии человека;
- популяционный анализ некоторых полиморфизмов, характеризующих генные маркеры исследуемой психической патологии человека, с целью подтверждения социально-экономической значимости предлагаемого подхода.

#### Анализ геномных баз данных

Исследования показывают, что широко представленные психические заболевания обладают полигенным характером наследственной предрасположенности. Так, в недавно опубликованной работе [16] было показано, что с предрасположенностью к развитию шизофрении ассоциируется 108 генов, расположенных на всех хромосомах (рис. 1).

С высокой степенью риска развития шизофрении ассоциировано 128 однонук-

леотидных полиморфизмов (при уровне значимости  $p=10^{-8}$ ) и 234 (при уровне значимости  $p=10^{-6}$ ) из 36989 проанализированных полиморфизмов.

При анализе геномных баз данных, поддерживаемых Национальным институтом здоровья США (OMIM, Pubmed, BLAST, Mapviewer, dbSNP) были выявлены гены, связанные с предрасположенностью и тяжелым течением исследуемых заболеваний, и проанализированы данные об их полиморфизмах и частотах их встречаемости. Поиск по фенотипам проводили в базе данных OMIM. Название фенотипического признака позволяет получить сведения о различных генах, связанных с его проявлением, их локализации на хромосомах, известных мутациях. Карты хромосом с возможностью поиска по названию или символу маркера, а также по отдельным хромосомным районам, находятся в разделе MapViewer. Для нахождения частот различных типов SNP, их геномных координат и данных относительно их патогенности использовали поисковую систему dbSNP. Данные по экспрессии генов для анализа были получены из базы данных GEPProfiles, расположенной на портале NCBI: [www.ncbi.nlm.nih.gov](http://www.ncbi.nlm.nih.gov).

К группе «больших» психических

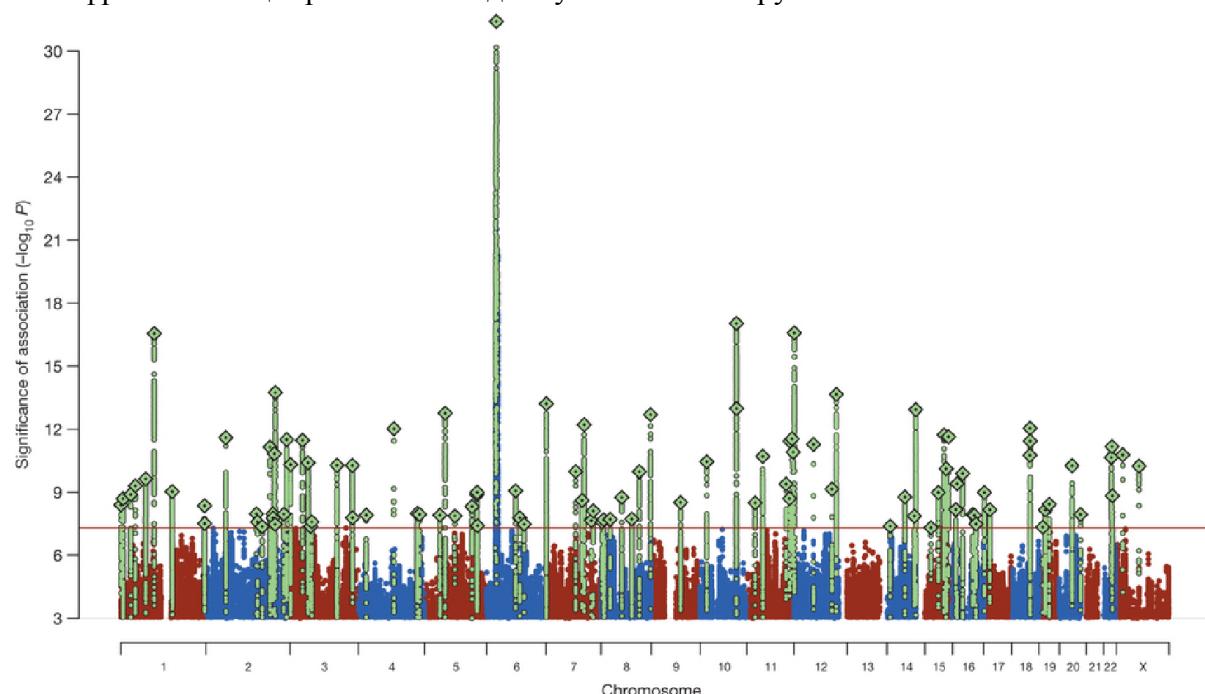


Рис. 1. Профиль ген-ассоциированности с шизофренией по хромосомным локусам  
Источник: сост. по [16].

расстройств традиционно относятся шизофрения, различные психозы и клинически проявляемая депрессия. В табл. 2–3 представлены данные об основных генах предрасположенности к изучаемым психическим заболеваниям и их полиморфизме.

Анализ табл. 2 подтверждает полигенный характер предрасположенности к развитию шизофрении. В нем участвуют как гены рецепторов к нейротрансмиттерам (D3-дофаминовый receptor, 2A-серотониновый receptor), ферментов (КОМТ, аминооксидазы, фолат-метилредуктазы), синаптических белков и мембранных трансмиттеров, апоптических белков. Обращает на себя внимание крайне низкое значение аллельных вариантов

генов предрасположенности, что свидетельствует о необходимости задействования подавляющего большинства полигенных маркеров заболевания для формирования реальной предрасположенности. Отсутствие реального генного маркера шизофрении делает поиск средств генетического лечения и профилактики этого заболевания бесперспективным.

Для клинической депрессии основными предполагающими генами являются 3 – фактор активации апоптотической пептидазы и гены, кодирующие трансмиттеры реаптейка медиаторов из синаптической щели. Необходимо отметить, что к близкой по клиническому течению форме психических заболеваний – циклическому психоаффективному рас-

Таблица 2

### Генетическая предрасположенность к шизофрении

Гены	Число аллелей генов, ассоциированных с заболеванием	SNP				Другие мутации
		в экзонах	в регуляторных областях	в сайтах сплайсинга	в инtronах	
22q11	1					Микроделеция
1q21.1	1					Микроделеция
7q36.3	1					Дупликация
15q11-q13	1					Дупликация
CH3L1	1			1		
COMT	3	1	2			
DAO	4	4				
DTNBP1	2		1		1	
DISC1	1				1	
DISC2	1					t(1;11)(q42.1;q14.3)
DRD3	1	1				
HTR2A	2	1			1	
MTHFR	1	1				
NOS1AP	8	3			5	
RGS4	1	1				
RTN4R	2	2				
SYN2	5				5	
ИТОГО	36	14	4	-	13	вне экзонов – 5

Таблица 3

### Генетическая предрасположенность к большому депрессивному расстройству (клинической депрессии)

Гены	Число аллелей генов, ассоциированных с заболеванием	SNP				Другие мутации
		в экзонах	в регуляторных областях	в сайтах сплайсинга	в инtronах	
APAF1	7629	528	193	11	6897	Indel 278
SLC6A4	5076	464	302	2	4308	Indel441
SLC6A15	3904	133	188	-	3583	Indel 482
ИТОГО	16609	1115	683	13	14788	1201

стройству (маниакально-депрессивному психозу), маркерными являются другие гены предрасположенности (рецепторadenозина A3, protoонкогенPVT1, гексаминидаза А).

В отличие от предрасположенности к шизофрении, для предрасположенности к клинически выраженной депрессии характерно обилие мутаций в кандидатных генах. Так, для 3 наиболее вероятных генов к настоящему времени известно более 16 тысяч аллелей, что делает практически не реальным аллельный анализ этой генетической предрасположенности.

В работе [12] был выполнен анализ экспрессии основных генов – кандидатов на генетические маркеры «тяжелых» психических заболеваний (клиническая депрессия, маниакально-депрессивный психоз, шизофрения) на посмертных образцах тканей мозга лиц с установленным отсутствием или наличием соответствующего психического заболевания. Использовался метод майкроэррэй и платформа GPL8300 [HG-U95Av2] Affymet-

rixHumanGenomeU95 Version 2 Array. Нами выполнена самостоятельная статистическая обработка представленных в работе [12] материалов (табл. 4).

Анализ табл. 4 показывает, что, по сравнению с группой психически здоровых людей, для пациентов с клинически выраженной депрессией была характерна статистически достоверно повышенная экспрессия гена рецептора 1 запуска естественной цитотоксичности (*NCR1*), повышенная экспрессия гена гексозаминидазы А (*HEXA*, статистическая тенденция) и сниженная экспрессия гена фактора 1, активирующего апоптическую пептидазу (*APAF1*, статистическая тенденция). Таким образом, для снижения риска развития и лечения клинической депрессии в качестве генной мишени может быть предложен ген *NCR1*, кодирующий образование рецептора 1 запуска естественной цитотоксичности в нейронах. В соответствии с общими принципами генной терапии воздействие на гиперэкспрессированный ген может осуществляться специфи-

Таблица 4

## Уровень экспрессии генетических маркеров психических заболеваний

Ген	Показатель	Уровень экспрессии гена (средние по группам)			
		Психически здоровые	Клиническая депрессия	Циклотимия	Шизофрения
<i>APAF1</i> , фактор 1, активирующий апоптическую пептидазу	Абс	0,33 ± 0,05	0,18 ± 0,05	0,25 ± 0,04	0,26 ± 0,04
	% от контроля	100	<b>57</b>	75	79
	Отличия от контроля, Р=		<b>0,08</b>	0,25	0,33
<i>SLC6A4</i> , переносчик серотонина	Абс	0,45 ± 0,04	0,40 ± 0,06	0,38 ± 0,06	0,44 ± 0,04
	% от контроля	100	108	118	105
	Отличия от контроля, Р=		0,49	0,35	0,90
<i>SLC6A15</i> , переносчик нейтральных аминокислот	Абс	2,09 ± 0,21	2,26 ± 0,32	2,47 ± 0,41	2,21 ± 0,39
	% от контроля	100	108	118	105
	Отличия от контроля, Р=		0,67	0,42	0,80
<i>NACAD</i> , белок содержащий альфа-домен NAC	Абс	14,22 ± 1,33	12,50 ± 1,69	11,39 ± 1,10	10,25 ± 0,99
	% от контроля	100	88	80	<b>72</b>
	Отличия от контроля, Р=		0,43	0,11	<b>0,025</b>
<i>NCR1</i> , рецептор 1 запуска естественной цитотоксичности	Абс	0,23 ± 0,06	0,42 ± 0,05	0,23 ± 0,07	0,22 ± 0,04
	% от контроля	100	<b>178</b>	97	92
	Отличия от контроля, Р=		<b>0,029</b>	0,93	0,81
<i>ADORA3</i> , рецептор аденоозина A3	Абс	0,41 ± 0,05	0,41 ± 0,06	0,26 ± 0,05	0,25 ± 0,05
	% от контроля	100	101	<b>64</b>	<b>61</b>
	Отличия от контроля, Р=		0,95	<b>0,04</b>	<b>0,037</b>
<i>HEXA</i> , гексозаминидаза А	Абс	0,21 ± 0,03	0,32 ± 0,06	0,28 ± 0,04	0,20 ± 0,04
	% от контроля	100	152	132	97
	Отличия от контроля, Р=		0,11	0,23	0,90
<i>PVT1</i> , protoонкоген	Абс	0,20 ± 0,04	0,19 ± 0,05	0,08 ± 0,03	0,18 ± 0,03
	% от контроля	100	96	<b>40</b>	91
	Отличия от контроля, Р=		0,91	<b>0,02</b>	0,74
<i>HCG4B</i> , белок HLA-4B комплекса	Абс	0,65 ± 0,07	0,51 ± 0,09	0,80 ± 0,09	0,54 ± 0,09
	% от контроля	100	79	123	84
	Отличия от контроля, Р=		0,27	0,20	0,39

ческими к нему рибозимами или антисмысловыми интерферирующими миРНК [9].

Для психических заболеваний сопоставления (циклотимия, шизофрения) ни для одного из изученных генов – кандидатов в работе [12] не было выявлено статистически достоверной гиперэкспрессии. Более того, для пациентов с циклотимией была характерна статистически достоверная гипоэкспрессия генов, кодирующих образование A3-рецептора аденоцина иprotoонкогена PVT1, а для пациентов с шизофренией – гипоэкспрессия гена, кодирующего образование A3-рецептора аденоцина сопровождалась статистически достоверной гипоэкспрессией гена NACAD, (белка, содержащего альфа-домен NAC). Необходимо отметить, что на современном уровне развития методов генной терапии эффективных средств устранения гипоэкспрессии генов не известно. Разработка применяемых в отдельных случаях наследственных заболеваний средства заместительной терапии (например, при энзимопатиях) для сферы психо-фармакологии мало реальна.

#### *Исследование предрасположенности к алкогольной и опиатной зависимости*

Механизмы, лежащие в основе чувствительности к этианолу до сих пор не совсем понятны. Для их выявления исследователи активно используют инбрейдные линии домовой мыши, различающиеся по данному признаку и известные как линии долгого и короткого сна. Профилирование

экспрессии генов у этих линий позволяют выявить те гены, которые по-разному экспрессируются у этих линий мышей и, соответственно, могут быть связаны с чувствительностью или резистентностью к воздействию этилового спирта. Обычно подобные исследования проводятся с использованием метода майкроэррэй на микрочипах MurineGenomeMOE 430 2.0, MurineGenomeMOE430 AGeneChiparrays и др. (Affymetrix, Санта Клара, Калифорния, США).

При анализе баз данных на предмет генетической предрасположенности к алкоголизму в качестве наиболее значимых фигурируют мутации генов, кодирующих ферменты группы алкогольдегидрогеназ, образование M2-холинорецепторов, ГАМК-A2 рецепторов, опиоидных рецепторов дельта и каппа, транскрипционного фактора AS2R16, а также синтез нейропептида Y (табл. 5).

Экспериментальное изучение экспрессии генов-кандидатов на маркеры предрасположенности к алкоголизму в мозговой ткани специально выведенных линий мышей, отличающихся по чувствительности к алкоголю (линии животных с коротким или долгим сном представлены в работе [13]. Экспрессия генов изучалась методом майкроэррэй с использованием платформы GPL339 [MOE430A] AffymetrixMouseExpression 430AArray. Нами выполнен статистический анализ представленных в работе [13] результатов (табл. 6).

Анализ табл. 6 показывает, что к чис-

Таблица 5

#### **Генетическая характеристика предрасположенности к алкоголизму**

Гены	Число аллелей генов, ассоциированных с заболеванием	SNP				Другие мутации
		в экзонах	в регуляторных областях	в сайтах сплайсинга	в инtronах	
ADH1B	2	2				
ADH1C	2	2				
CHRM2	3				3	
GABRA2	3				3	
NPY	1	1				
NRXN3	1				1	
OPRD1	2	2				
OPRK1	1					1 – indel 5UTR
TAS2R16	1	1				
<b>ИТОГО</b>	<b>16</b>	<b>8</b>	<b>-</b>	<b>-</b>	<b>7</b>	<b>1 (вне экзонов)</b>

Таблица 6

**Влияние чувствительности к алкоголю на экспрессию генов-кандидатов у лабораторных животных**

Ген	Белок (продукт гена)	Экспрессия гена в подгруппах		Коэффициент влияния (отн. ед.)
		чувствительных к этанолу	устойчивых к этанолу	
<i>H2-D1</i>	Локус D1 главного комплекса гистосовместимости	2326 ± 152	252 ± 18	9,2
<i>Anp32a</i>	Элемент А кислого лейцин-насыщенного ядерного протеина p32	1453 ± 34	197 ± 50	7,4
<i>Gnb1</i>	Бета-1 протеин G-белка	1921 ± 17	381 ± 49	5,0
<i>Slc25a51</i>	Транспортер растворимых веществ	1510 ± 51	890 ± 19	1,7
<i>Acap2</i>	Активирующий ГТФазу фактор рибозилирования АДФ	2527 ± 178	1604 ± 62	1,6
<i>Oprd1</i>	Дельта-1 опиоидный рецептор	49 ± 22	33 ± 12	1,5
<i>Lasp1</i>	Протеин 1 семейства LIM	627 ± 27	1552 ± 36	0,40
<i>Rbm45</i>	Протеин 45, содержащий РНК-связывающий домен	418 ± 16	1522 ± 103	0,28

лу генов-кандидатов, являющихся маркерами предрасположенности к алкоголизму, могут быть отнесены как неспецифические для нервной системы гены (гены главного комплекса гистосовместимости, гены универсального ГТФ-связывающего рецепторного белка, мембранные транспортеры растворимых веществ), так и специфических (опиоидный рецептор, кислый лейцин-насыщенный ядерный протеин, РНК-связывающий протеин, транскрипционный фактор семейства LIM). Наибольшая дифференцирующая зависимость от алкоголя способность характерна для генов *H2-D1*, *Anp32a*, *Gnb1*, *Rbm45*.

Известно, что токсическое действие этанола на организм, побочные эффекты, возникающие после отравления этиловым спиртом, а также тяжесть его депримирующего действия на ЦНС определяется не только дозой, способами поступления алкоголя, но и индивидуальными характеристиками организма. Установлена связь между полиморфизмом генов и глубиной тяжести угнетения ЦНС на модели острой интоксикации этанолом крыс. В биомедицинских исследованиях выявлено, что степень интоксикации крыс спустя 8 часов после острого отравления этанолом определялась полиморфизмом rs105733011 гена *Gabra2* (A2-рецептора ГАМК). Повышенный риск гибели предварительно алкоголизированных крыс при остром отравлении этанолом также связан

с полиморфизмами гена *Gabra3A3*-рецептора ГАМК (rs10509624, спустя 3 часа после интоксикации) и гена *Gabra4A4*-рецептора ГАМК (rs197596713, спустя 8 часов после интоксикации). Выявленные полиморфные маркеры ГАМК-рецептора могут быть использованы в прогнозе степени тяжести интоксикации этанолом [3; 4].

Анализ геномных баз данных показал, что с предрасположенностью к опийной наркомании наиболее тесно связаны гены, кодирующие синтез рецепторных белков дельта1-опиатного рецептора. Для этих генов характерен выраженный полиморфизм (табл. 7).

В работе [15] проведено экспериментальное изучение с использованием метода майкроэррэй и платформы GPL 6105 Illumina mouse-6 v1.1 expressionbeadchip влияния относительно кратковременного (динамический режим длительностью 8 часов) воздействия различных психоактивных веществ (кокаин, морфин, героин, метамфетамин, никотин, этанол) на экспрессию гена дельта1-опиатного рецептора в нейронах стриатума лабораторных мышей. Проведенная нами статистическая обработка представленных в работе данных показала, что такое воздействие не оказывает никакого влияния на экспрессию гена опиатного рецептора.

*Популяционные аспекты генетической предрасположенности к психическим нарушениям*

Таблица 7

## Предрасположенность к опийной наркомании

Гены	Число аллелей генов, ассоциированных с заболеванием	SNP				Другие мутации
		в экзонах	в регуляторных областях	в сайтах сплайсинга	в инtronах	
ODS1	1603	115	64	-	1424	Indel 278
OPRD1	3632	245	108	-	3279	Indel 436
ИТОГО	5235	360	172	-	4703	714

Современные достижения молекулярной биологии и медицины привели к пониманию того, что индивидуальная вариабельность в восприимчивости к заболеванию и исход терапии обусловлены целым комплексом факторов различной природы. При этом в реакциях конкретного индивидуума на лекарственный препарат одну из ведущих ролей играют генетические факторы, влияющие как на молекулярные мишени действия фармакологических средств, так и на фармакокинетику лекарств. Учет этих факторов во многом и обеспечивает повышение эффективности применения лекарственных средств как применительно конкретному человеку (персонифицированная фармакология), так и общественному здоровью (популяционная медицина, фармакоэкономика) [8].

В психологии давно известно, что представители не только разных этносов, но и более мелких популяционных групп внутри одного этноса могут существенно отличаться по своему поведению. Такие групповые особенности связаны не только с особенностями культуры и воспитания, но и во многом несут признаки генетической предрасположенности [10].

В связи с тем, что для генетических маркеров предрасположенности к психическим расстройствам выявлен выраженный полиморфизм, была предпринята попытка анализа особенностей частотного распределения некоторых аллелей анализируемых генных маркеров в различных популяциях.

В табл. 8–10 представлены выявленные при анализе генетических баз данных популяционные особенности генных маркеров предрасположенности к клиничес-

ской депрессии, а также к алкогольной и опиатной зависимости (на основе анализа данных, представленных в работах [5; 6]).

Анализ табл. 8 показывает, что полиморфизм rs10745834 гена *APAF1* (фактор активации апоптотической пептидазы) обладает популяционными особенностями распределения и может представлять интерес с точки зрения популяционной фармакологии. Именно с этим полиморфным генным маркером депрессии может быть связана предрасположенность к депрессии у монголов, корейцев, пуштунов, некоторых африканских популяций.

Для ключевых полиморфных геномных маркеров предрасположенности к алкоголизму также существуют значимые различия в частотах встречаемости в различных популяциях (табл. 9). Так, например, предрасположенность к алкоголизму в русской популяции, у финнов и ирландцев ассоциирована с альтернативными вариантами полиморфных маркеров rs698 и rs1693425 гена алкогольдегидрогеназы 1C (*ADH1C*), для якутов, корейцев и китайцев – с альтернативным вариантом полиморфного маркера rs1808851 гена ГАМК-А2 рецептора, а для японцев значимых популяционных особенностей распределения полиморфных маркеров предрасположенности к алкоголизму не выявлено.

Анализ табл. 10 показывает, что с точки зрения популяционной фармакологии в качестве перспективной генной мишени коррекции предрасположенности к опийной зависимости интерес представляет ген  $\mu$ 1-опиатного рецептора, с которым она ассоциирована у представителей азиатских популяций (якуты, монголы, хань, японцы, корейцы).

Таблица 8

**Популяционные особенности распределения наиболее значимых аллелей предрасположенности к клинически значимой депрессии (частоты встречаемости альтернативных аллелей)**

Популяция	Гены и полиморфизмы, частота встречаемости						
	<i>SLC6A4</i>				<i>APAF1</i>		
	rs25532	rs140700	rs7137478	rs7959178	rs2278361	rs10745834	rs2288726
Русские	0,08	0,16	0,10	0,10	0,22	0,34	0,20
Адыги	0,04	0,12	0,26	0,25	0,12	0,29	0,21
Якуты	0,01	0,10	0,06	0,04	0,04	0,18	0,02
Эстонцы	нет дан- ных	0,10	нет дан- ных	0,09	0,22	0,25	0,20
Французы	нет дан- ных	0,07	0,26	0,12	0,10	0,23	0,21
Сардинцы	0,02	0,07	0,18	0,11	0,14	0,15	0,18
Монголы	нет дан- ных	0,05	0,00	0,00	0,05	0,42	0,10
Хань	0,00	0,05	0,00	0,00	0,11	0,36	0,05
Японцы	0,00	0,11	0,00	0,00	0,29	0,37	0,00
Корейцы	0,00	0,09	0,01	0,01	0,08	0,73	0,04
Африканцы (биака, ЦАР)	0,00	0,08	0,03	0,02	0,03	0,60	0,00
Африканцы (биути, Конго)	0,00	0,00	0,07	0,07	0,10	0,46	0,00
Палестинцы	нет дан- ных	0,06	0,22	0,18	0,15	0,32	0,15
Друзы (Израиль)	нет дан- ных	0,02	0,31	0,28	0,11	0,20	0,27
Пуштуны (Пакистан)	нет дан- ных	0,09	0,26	0,22	0,07	0,44	0,26
Папуа	0,00	0,09	0,06	0,03	0,06	0,18	0,00
Насиои (Соломоно- вые острова)	0,00	0,05	0,18	0,17	0,00	0,50	0,00
Народность пима (Мексика)	0,00	0,00	0,00	0,00	0,50	0,40	0,04
Народность суруи (Бразилия)	0,00	0,00	0,00	0,00	0,40	0,40	0,00

Примечание: цветом выделены значимые особенности распределения в популяциях.

Источник: цит. по [5; 6].

Таблица 9

**Популяционные особенности распределения наиболее значимых аллелей предрасположенности к алкогольной зависимости (частоты встречаемости альтернативных аллелей)**

Популяция	Гены и полиморфизмы, частота встречаемости						
	<i>ADH1B</i>		<i>ADH1C</i>		<i>GABRA2</i>		
	rs1229982	rs17033	rs698	rs1693425	rs16859227	rs1808851	rs13152740
Русские	0,17	0,12	0,46	0,47	0,25	0,44	0,24
Адыги	0,15	0,12	0,25	0,25	0,15	0,26	0,20
Чуваши	0,20	0,18	0,43	0,42	0,13	нет дан- ных	0,08
Ханты	0,15	0,40	0,47	0,47	0,10	нет дан- ных	0,09
Коми-зыряне	0,26	0,12	0,34	0,58	0,13	нет дан- ных	0,25
Якуты	0,14	0,44	0,26	0,29	0,05	0,52	0,06
Финны	0,19	0,07	0,39	0,61	0,12	нет дан- ных	нет данных

Окончание табл. 9

Ирландцы	0,18	0,13	0,48	0,49	0,23	нет дан- ных	нет данных
Сардинцы	0,20	0,09	0,38	нет дан- ных	нет данных	0,46	0,43
Хань	0,09	0,05	0,04	0,04	0,05	0,52	0,00
Японцы	0,01	0,06	0,07	0,06	0,07	0,39	0,05
Корейцы	0,09	0,07	0,05	0,15	0,06	0,44	0,07
Африканцы (биака, ЦАР)	0,32	0,07	0,04	0,19	0,05	0,13	0,06
Африканцы (пигмеи биути, Конго)	0,71	0,00	0,05	0,04	0,03	0,47	0,03
Йеменские евреи	0,58	0,09	0,28	0,27	0,22	нет дан- ных	0,20
Евреи ашkenази	0,35	0,06	0,34	0,38	0,19	нет дан- ных	нет данных
Папуа	0,07	0,47	0,34	нет дан- ных	0,12	0,18	0,12
Насиои (Соломоновы острова)	0,35	0,26	0,48	0,43	0,26	0,37	0,26
Народность пима (Мексика)	0,50	0,20	0,66	0,67	0,18	0,32	0,00
Народность суруи (Бразилия)	0,14	0,86	0,08	0,10	0,07	0,62	0,17

Примечание: цветом выделены значимые особенности распределения в популяциях.

Источник: цит. по [5; 6].

Таблица 10

**Популяционные особенности распределения наиболее значимых аллелей  
предрасположенности к опийной зависимости  
(частоты встречаемости альтернативных аллелей)**

Популяция	Гены и полиморфизмы, частота встречаемости					
	<i>OPRD1</i>		<i>OPRK1</i>		<i>OPRM1</i>	
	rs 533123	rs1042114	rs1425910	rs10504151	rs 712244	rs514980
Русские	0,14	0,1	0,26	0,1	0,32	0,14
Адыги	0,12	0,12	0,26	0,06	0,21	0,18
Якуты	0,02	0,02	0,1	0,08	0,62	0
Эстонцы	нет данных	0,1	нет данных	нет данных	0,326	0,253
Французы	0,22	0,21	0,19	0,07	0,22	0,29
Сардинцы	0,13	0,04	0,21	0,02	0,45	0,25
Монголы	0,05	0,05	0,15	0,1	0,85	0,05
Хань	0	0	0,1	0,17	0,64	0,03
Японцы	0	0	0,07	0,16	0,52	0,07
Корейцы	0	0	0,083	0,12	0,576	0,037
Африканцы (биака, ЦАР)	0,63	0,06	0,52	0,13	0	0,02
Африканцы (пигмеи биути, Конго)	0,83	0,33	0,23	0,03	0,13	0,07
Палестинцы	0,29	0,15	0,27	0,12	0,11	0,26
Друзы (Израиль)	0,22	0,07	0,26	0,11	0,2	0,17
Пуштуны (Пакистан)	0,12	0,07	0,33	0,24	0,35	0,11
Папуа	0,1	0,09	0,85	0	0,62	0,03
Насиои (Соломоновы острова)	0,25	0,24	0,39	0,05	0,5	0
народность пима (Мексика)	0	0	0,18	0	0,38	0,48
народность суруи (Бразилия)	0	0	0,74	0	0,52	0,48

Примечание: цветом выделены значимые особенности распределения в популяциях.

Источник: цит. по [5; 6].

### *Заключение*

В последние годы современная психофармакология начала выходить на новый эволюционный уровень своего развития – генную терапию, в основе которой лежит установление молекулярно-генетических мишеней, определяющих риски и механизмы формирования нервно-психических нарушений. Важным аспектом этого процесса является поиск геновых маркеров предрасположенности к таким психическим заболеваниям, как шизофрения, клинически значимая депрессия, маниакально-депрессивный психоз, а также к алкогольной и опиатной зависимости. Проведенный статистический анализ результатов представленных в международных базах данных сведений о генетических полиморфизмах и их взаимосвязях с анализируемыми заболеваниями и патологическими состояниями, включая материалы популяционных генетических исследований, позволил установить, что такая психиатрическая патология, как шизофрения, характеризуется полигенетической природой предрасположенности, не позволяющей выделить какую-либо генетическую мишень для ее профилактики и лечения. Однако для ряда других психических заболеваний такие мишины удалось обнаружить. К ним относятся:

- **ген *APAF1*** (фактор активации апоптотической пептидазы), полиморфизм rs10745834 обладает популяционными особенностями распределения и может представлять интерес с точки зрения популяционной фармакологии. Именно с этим генным маркером может быть связана предрасположенность к депрессии у монголов, корейцев, пуштунов, некоторых африканских популяций. Гиперэкспрессия этого гена позволит создать новую биологическую модель формирования депрессии, основанную на действии наследуемых факторов. Создание препаратов, выключающих гиперэкспрессию этого гена специфическими к нему рибозимами или антисмысловыми интерферирующими микроРНК, откроет новое направление в фармакотерапии клинически значимой депрессии.

- **ген *NCRI***, кодирующий образова-

ние рецептора 1 запуска естественной цитотоксичности в нейронах. Выключение этого гена специфическими к нему рибозимами или антисмысловыми интерферирующими микроРНК является важным для устранения предрасположенности к депрессивным состояниям и повышением эффективности лечения клинической депрессии. Гиперэкспрессия этого гена позволит создать новую биологическую модель предрасположенности депрессии, позволяющую оценивать эффективность нейрофармакологических средств профилактического действия.

- **ген изоформы 1C фермента алкогольдегидрогеназы (*ADH1C*), а также ген *GABRA2* (ГАМК-A2 рецептора)** могут быть мишенями средств профилактики и лечения алкоголизма. Гиперэкспрессия этих генов позволит создать новые биологические модели для оценки эффективности средств лечения и профилактики хронического алкоголизма.

- **ген *μ1-опиатного рецептора*** является перспективной мишенью коррекции предрасположенности к опийной зависимости. Именно с этим геном она ассоциирована у представителей азиатских популяций (якуты, монголы, хань, японцы, корейцы). Гиперэкспрессия этого гена позволяет создать принципиально новую биологическую модель для оценки эффективности средств лечения и профилактики наркоманий.

К числу генов-кандидатов, являющихся маркерами предрасположенности к алкоголизму, могут быть отнесены как неспецифические для нервной системы гены (гены главного комплекса гистосовместимости, гены универсального ГТФ-связывающего рецепторного белка, мембранные транспортеры растворимых веществ), так и специфических (опиоидный рецептор, кислый лейцин-насыщенный ядерный протеин, РНК-связывающий протеин, транскрипционный фактор семейства LIM). Высокая дифференцирующая зависимость от алкоголя способность характерна для генов H2-D1, Anp32a, Gnb1, Rbm45.

В соответствии с общими принципами генной терапии, воздействие на гипер-

экспрессированный ген может осуществляться специфическими к нему рибозимами или антисмысловыми интерферирующими миcРНК [1].

## ЛИТЕРАТУРА

1. Долгих М.С. Возможности генной терапии, ее методы, объекты и перспективы // Успехи современной биологии. 2004. Т. 124. № 2. С. 123–143.
2. Иванов А.М., Камилова Т.А., Довгоплюк А.Б., Абриталин Е.Ю. Фармакогенетика в психиатрии: нейролептики // Вестник Российской Военно-медицинской академии 2010. Т. 31. № 3. С. 238–245.
3. Осечкина Н.С., Иванов М.Б., Назаров Г.В. Оценка уровня экспрессии генов, кодирующих ГАМКА-рецепторы, при хронической и острой интоксикации этанолом лабораторных крыс // Бюллетень экспериментальной биологии и медицины. 2015. № 10. С. 451–454.
4. Осечкина Н.С., Назаров Г.В., Иванов М.Б. Влияние полиморфизма гена *Gabra2* на степень отравления крыс при острой интоксикации этанолом // Токсикологический вестник. 2019. № 3 (156). С. 3–7.
5. Степанов В.А. Геномы, популяции, болезни: этническая геномика и персонифицированная медицина // Actanaturaе. 2010. Т. 2. № 4. С. 18–34.
6. Шенин В.А. Генетические механизмы естественной резистентности организма в формировании заболеваемости населения Байкальского региона: автореф. дис. ... д-ра биол. наук. Иркутск, 2006. 36 с.
7. Шустов Е.Б. От исследований *in vivo* и *in vitro* к методологии *insilico* // Вестник образования и развития науки РАН. 2016. № 2. С. 91–96.
8. Шустов Е.Б. Персональная и популяционная фармакология в современной медицине // Вестник образования и развития науки РАН. 2018. № 4. С. 80–93.
9. Шустов Е.Б. Перспективы развития ген-ориентированной фармакотерапии в онкологии // Вестник образования и развития науки РАН. 2019. № 3. С. 57–62.
10. Albers L.J., Ozdemir V. Pharmacogenomic-guided rational therapeutic drug monitoring: Conceptual framework and application platforms for typical antipsychotics (Review) // Current Medicinal Chemistry. 2004. Vol. 11. Issue 3. P. 297–312.
11. Ising M.A., Lucae S., Binder E. A genomewide association study point to multiple loci that predict antidepressant drug treatment outcome in depression // Arch. Gen. Psychiatry. 2009. Vol. 66. № 9. P. 966–975.
12. Iwamoto K., Kakiuchi C., Bundo M., Ikeda K. Molecular characterization of bipolar disorder by comparing gene expression profiles of postmortem brains of major mental disorders // Mol. Psychiatry. 2004. № 9(4). P. 406–416.
13. MacLaren E.J., Bennett B., Johnson T.E., Sikela J.M. Expression profiling identifies novel candidate genes for ethanol sensitivity QTLs // Mamm. Genome. 2006. № 17(2). P. 147–156.
14. Otani K., Aoshima T. Pharmacogenetics of classical and new antipsychotic drugs // Ther. Drug Monit. 2000. Vol. 22. № 1. P. 118–121.
15. Piechota M., Korostynski M., Solecki W., Gieryk A. The dissection of transcriptional modules regulated by various drugs of abuse in the mouse striatum // Genome Biol. 2010. № 11(5). P. R48.
16. Pirke S., Neale B.M., Farth K.H., Lee Ph., Bulik-Sullivan B., Huang H., Froemer M., Goldstein J.I., Daly M. Biological insight from 108 schizophrenia-associated genetic loci // Nature. 2014. Vol. 511. P. 421–427.