



Генетические предикторы развития вегетативной дисфункции

К.А. Газенкампф ✉, Е.А. Доморацкая, Д.В. Дмитренко

ФГБОУ ВО «Красноярский государственный медицинский университет имени профессора В.Ф. Войно-Ясенецкого» Министерства здравоохранения Российской Федерации; Россия, г. Красноярск

РЕЗЮМЕ

Цель исследования: изучить ассоциацию носительства rs6318 гена *HTR2C*, rs6313 гена *HTR2A*, rs4680 гена *COMT*, rs3785143 гена *SLC6A2*, rs1799913 гена *TPH1*, rs7997012 гена *HTR2A* с развитием невротических расстройств у лиц юношеского возраста, проживающих в Красноярском крае.

Дизайн: сравнительное исследование.

Материалы и методы. В исследование включены 133 клинически здоровых добровольца. Возраст участников варьировал от 16 до 24 лет. Молекулярно-генетические исследования проведены на базе лаборатории медицинской генетики ФГБОУ ВО КрасГМУ им. проф. В.Ф. Войно-Ясенецкого Минздрава России. Произведены психологическое тестирование с использованием опросника депрессивной симптоматики Бека, шкалы социально-ситуативной тревоги О. Кондаша в модификации А.М. Прихожана, Госпитальной шкалы тревоги и депрессии, а также исследование ассоциации носительства однонуклеотидных вариантов (ОНВ) rs7997012 гена *HTR2A*, rs6318 гена *HTR2C*, rs6313 гена *HTR2A*, rs4680 гена *COMT*, rs3785143 гена *SLC6A2*, rs1799913 гена *TPH1* с невротическими нарушениями (тревожностью и субклинической депрессией).

Результаты. По данным многофакторного анализа, выявлена ассоциация носительства аллеля G гена *COMT* (отношение шансов (ОШ) = 2,784; 95% доверительный интервал (ДИ): 1,291–6,001; $\chi^2 = 6,986$; $p = 0,009$) и генотипа AG (ОШ = 2,208; 95% ДИ: 1,032–4,724; $\chi^2 = 16,716$; $p < 0,001$) с субклинической депрессией по суммарному показателю шкалы Бека. Носительство генотипа CC rs1799913 гена *TPH1* повышает риск учебной тревожности в 3 раза (ОШ = 3,011; 95% ДИ: 1,138–7,967; $\chi^2 = 7,622$; $p = 0,023$).

Заключение. Носительство аллеля G и генотипа AG rs4680 гена *COMT* ассоциировано с субклинической депрессией, а носительства генотипа CC rs1799913 гена *TPH1* повышает риск учебной тревожности в 3 раза. Таким образом, ОНВ данных генов можно рассматривать как предикторы невротических расстройств, значимые уже на субклиническом уровне.

Ключевые слова: ген *COMT*, ген *TPH1*, тревога, депрессия, невротические расстройства.

Для цитирования: Газенкампф К.А., Доморацкая Е.А., Дмитренко Д.В. Генетические предикторы развития вегетативной дисфункции. Доктор.Ру. 2023;22(6):54–59. DOI: 10.31550/1727-2378-2023-22-6-54-59



Genetic Predictors of the Development of Autonomic Dysfunction

К.А. Gazenkampf ✉, Е.А. Domoratskaya, D.V. Dmitrenko

Prof. V.F. Voino-Yasenetsky Krasnoyarsk State Medical University; 1 Partizan Zheleznyak Str., Krasnoyarsk, Russian Federation 660022

ABSTRACT

Aim: To study the association of the *HTR2C* gene rs6318, rs6313 of the *HTR2A* gene, rs4680 of the *COMT* gene, rs3785143 of the *SLC6A2* gene, rs1799913 of the *TPH1* gene, rs7997012 of the *HTR2A* gene with the development of neurotic disorders in young people living in the Krasnoyarsk Territory.

Design: A comparative study.

Materials and methods. The study included 133 clinically healthy volunteers. The age of the participants ranged from 16 to 24 years. Molecular genetic studies were carried out on the basis of the Laboratory of Medical Genetics of the V.F. Voino-Yasenetsky Moscow State Medical University of the Ministry of Health of Russia. Psychological testing was performed using the questionnaire of depressive symptoms of Beck, the scale of socio-situational anxiety of O. Kondash in the modification of A.M. Parishioner, Hospital scale of anxiety and depression, as well as carrier study of the association of single nucleotide variants (ONV) rs7997012 of the *HTR2A* gene, rs6318 of the *HTR2C* gene, rs6313 of the *HTR2A* gene, rs4680 of the *COMT* gene, rs3785143 of the *SLC6A2* gene, rs1799913 of the *TPH1* gene with neurotic disorders (anxiety and subclinical depression).

Results. According to multivariate analysis, the association of the *COMT* G gene allele carrier (odds ratio (OR) = 2.784; 95% confidence interval (CI): 1.291–6.001; $\chi^2 = 6.986$; $p = 0.009$) and the AH genotype (OR = 2.208; 95% CI: 1.032–4.724; $\chi^2 = 16.716$; $p < 0.001$) with subclinical depression according to the total index of the Beck scale. Carrying the SS genotype of the rs1799913 *TRN1* gene increases the risk of learning anxiety by 3 times (OR = 3.011; 95% CI: 1.138–7.967; $\chi^2 = 7.622$; $p = 0.023$).

Conclusion. The carriage of the G allele and the rs4680 genotype and AG of the *COMT* gene is associated with subclinical depression, and the carriage of the SS genotype of the rs1799913 *TRN1* gene increases the risk of learning anxiety by 3 times. Thus, the ONV of these genes can be considered as predictors of neurotic disorders, significant already at the subclinical level.

Keywords: *COMT* gene, *TRN1* gene, anxiety, depression, neurotic disorders.

For citation: Gazenkampf K.A., Domoratskaya E.A., Dmitrenko D.V. Genetic predictors of the development of autonomic dysfunction. Doctor.Ru. 2023;22(6):54–59. (in Russian). DOI: 10.31550/1727-2378-2023-22-6-54-59

✉ Газенкампф Кирилл Александрович / Gazenkampf, K.A. — E-mail: hassenkampf@mail.ru

ВВЕДЕНИЕ

Дисфункция вегетативной нервной системы (ВНС) является распространенным заболеванием [1]. Симптомы вегетативных нарушений обширны, разнообразны и часто неспецифичны. Только у 10–25% пациентов вегетативная дисфункция диагностируется при первом посещении, у остальных она может быть выявлена лишь годы спустя [2].

В структуре ВНС выделяют два анатомически и функционально различных структурных отдела: сегментарный, представленный периферическими вегетативными нервами и сплетениями, боковыми рогами спинного мозга и вегетативными ядрами ствола мозга, и надсегментарный, представленный верхними отделами ствола мозга, гипоталамусом, лимбической системой и ассоциативной корой больших полушарий головного мозга. При этом если функции сегментарного отдела в большей степени ограничиваются поддержанием гомеостаза покоя, то надсегментарный отдел отвечает преимущественно за адаптационно-компенсаторные реакции организма [3].

Клинически вегетативные нарушения можно разделить на три синдрома [4].

1. Синдром периферической вегетативной недостаточности, возникающий при поражении боковых рогов спинного мозга, вегетативных ганглиев, периферических нервных волокон. Клинически он проявляется патологией со стороны внутренних органов, чаще всего ЖКТ и сердечно-сосудистой системы.

2. Ангиотрофоалгический синдром, возникающий из-за повреждения вегетативных волокон крупных периферических нервов и проявляющийся в основе своей в виде локальных вегетативных расстройств в конечностях (трофических расстройств, изменения окраски и тургора кожи, отеков).

3. Психовегетативный синдром являет собой полисистемные вегетативные расстройства, возникающие в результате нарушения функций надсегментарного отдела ВНС под воздействием психических стрессоров [4].

Тревога и расстройства, связанные со стрессом, относятся к числу наиболее распространенных невротических нарушений. Хотя исследования семей и близнецов показывают, что и генетические факторы, и факторы окружающей среды играют важную роль в их этиологии, генетические основы тревожных и связанных со стрессом расстройств изучены недостаточно [5].

Повышенная тревожность способствует изменению тонуса симпатической нервной системы, повышает прессорные реакции, выброс катехоламинов, что вызывает дисбаланс в ВНС. Дисбаланс в состоянии отделов ВНС наблюдается при различных заболеваниях, его сопровождают и другие изменения функционального и морфологического характера, что приводит к ухудшению самочувствия больных, а в итоге — к снижению качества жизни и развитию нарушений в психоэмоциональной сфере [6].

В настоящее время несомненный интерес представляет поиск и изучение генетических предикторов развития невротических нарушений, в частности тревожно-депрессивных расстройств.

Предполагается, что ключевую роль в появлении депрессии играет дисфункция моноаминов (серотонина, дофамина и норэпинефрина) — нейромедиаторов нейротрансмиттерных систем мозга человека [7].

Серотонинергическая система имеет большое значение в регуляции социального поведения. Носительство однонуклеотидных вариантов (ОНВ) генов, ответственных за обмен

серотонина, в том числе генов *HTR2C* и *HTR2A*, может обуславливать развитие депрессии и повышенной тревожности [8].

Одним из кандидатов в предикторы развития депрессивных расстройств является ген, кодирующий 2С рецептор серотонина, также имеющий ассоциации с реакцией кортизола и поведенческими изменениями [9].

В ряде исследований показано, что носители аллеля С гена *HTR2C* имеют более сфокусированный аффект в ответ на стресс, неадаптивные реакции на стресс [10] и более высокий риск развития рецидивирующей депрессии и биполярного расстройства [11].

Однако исследования взаимосвязи носительства ОНВ генов, кодирующих нейротрансмиттеры и/или их рецепторы, с развитием невротических проявлений вегетативных нарушений у жителей Восточной Сибири ранее не проводились.

Цель исследования: изучить ассоциацию носительства rs6318 гена *HTR2C*, rs6313 гена *HTR2A*, rs4680 гена *COMT*, rs3785143 гена *SLC6A2*, rs1799913 гена *TPH1*, rs7997012 гена *HTR2A* с развитием невротических расстройств у лиц юношеского возраста, проживающих в Красноярском крае.

МАТЕРИАЛЫ И МЕТОДЫ

Исследование одобрено локальным этическим комитетом ФГБОУ ВО КрасГМУ им. проф. В.Ф. Войно-Ясенецкого Минздрава России (протокол № 64/2015).

В исследование включены 133 клинически здоровых добровольца-европеоида, проживающих на территории Красноярского края. Возраст участников варьировал от 16 до 24 лет.

Молекулярно-генетические исследования проведены на базе лаборатории медицинской генетики (д. м. н., доцент Д.В. Дмитренко) ФГБОУ ВО КрасГМУ им. проф. В.Ф. Войно-Ясенецкого Минздрава России.

Произведено психологическое тестирование с использованием опросника депрессивной симптоматики Бека, шкалы социально-ситуативной тревоги О. Кондаша в модификации А.М. Прихожана, Госпитальной шкалы тревоги и депрессии.

Изучены ассоциации носительства ОНВ rs7997012 гена *HTR2A*, rs6318 гена *HTR2C*, rs6313 гена *HTR2A*, rs4680 гена *COMT*, rs3785143 гена *SLC6A2*, rs1799913 гена *TPH1* с невротическими нарушениями (тревожностью и субклинической депрессией).

Статистическая обработка результатов осуществлялась с помощью пакета прикладных программ Statistica v. 7.0 (StatSoft, США). Различия считали статистически значимыми при $p < 0,05$.

РЕЗУЛЬТАТЫ

Частота носительства ОНВ генов *HTR2A*, *HTR2A*, *HTR2C*, *TPH1*, *SLC6A2*, *COMT* у лиц юношеского возраста, проживающих в Красноярском крае, приведена в *таблице 1*.

Частота носительства исследуемых ОНВ генов *HTR2A*, *TPH1*, *SLC6A2*, *COMT* у лиц юношеского возраста, проживающих в Красноярском крае, соответствует закону равновесия Харди — Вайнберга.

Частота носительства изучаемых ОНВ генов в мире представлена в *таблице 2*.

У жителей Красноярского края выявлена более высокая частота носительства гомозиготного генотипа AA rs7997012 и генотипа GG rs6313 гена *HTR2A* в сравнении с таковой в общемировой популяции в целом (21,39 против 9,7%; 46,72 против 20,4% соответственно). Распределение носительства полиморфных вариантов генов rs6318 гена *HTR2C*,

Таблица 1 / Table 1

Частота носительства однонуклеотидных вариантов (ОНВ) генов *HTR2A*, *HTR2A*, *HTR2C*, *TPH1*, *SLC6A2*, *COMT* у лиц юношеского возраста — жителей Красноярского края
The rate of carrier status of single nucleotide variant of genes *HTR2A*, *HTR2A*, *HTR2C*, *TPH1*, *SLC6A2*, *COMT* in adolescent residents of the Krasnoyarsk Territory

| ОНВ | Генотип | Количество, n (%) | Равновесие Харди — Вайнберга, χ^2 , p |
|------------------------------|---------|-------------------|--|
| rs4680 гена <i>COMT</i> | AA | 41 (29,93) | 0,0282 p = 0,866 |
| | AG | 67 (48,91) | |
| | GG | 29 (21,16) | |
| rs3785143 гена <i>SLC6A2</i> | CC | 101 (73,72) | 0,0247 p = 0,875 |
| | CT | 33 (24,09) | |
| | TT | 3 (2,19) | |
| rs1799913 гена <i>TPH1</i> | AA | 25 (18,38) | 3,695 p = 0,054 |
| | AC | 79 (58,09) | |
| | CC | 32 (23,53) | |
| rs7997012 гена <i>HTR2A</i> | AA | 89 (21,39) | 0,3837 p = 0,535 |
| | AG | 200 (48,08) | |
| | GG | 127 (30,53) | |
| rs6313 гена <i>HTR2A</i> | AA | 14 (10,22) | 0,0055 p = 0,940 |
| | AG | 59 (43,07) | |
| | GG | 64 (46,72) | |
| rs6318 гена <i>HTR2C</i> | CC | 14 (3,37) | 10,7499 p = 0,001 |
| | GC | 77 (18,51) | |
| | GG | 325 (78,13) | |

rs4680 гена *COMT*, rs3785143 гена *SLC6A2* у жителей Красноярского края сопоставимо с показателями мировых исследований [13].

По данным многофакторного анализа, найдена ассоциация носительства аллеля G гена *COMT* (отношение шансов (ОШ) =

Таблица 2 / Table 2

Частота носительства однонуклеотидных вариантов (ОНВ) генов *HTR2A*, *HTR2A*, *HTR2C*, *TPH1*, *SLC6A2*, *COMT* в мире [12]
The rate of carrier status of single nucleotide variant of genes *HTR2A*, *HTR2A*, *HTR2C*, *TPH1*, *SLC6A2*, *COMT* worldwide [12]

| ОНВ | Генотип | Количество, % | Равновесие Харди — Вайнберга, χ^2 , p |
|------------------------------|---------|---------------|--|
| rs4680 гена <i>COMT</i> | AA | 24,8 | 0,611 p = 0,434 |
| | AG | 46,0 | |
| | GG | 29,2 | |
| rs3785143 гена <i>SLC6A2</i> | CC | 82,3 | 0,942 p = 0,331 |
| | CT | 17,7 | |
| | TT | 0 | |
| rs7997012 гена <i>HTR2A</i> | AA | 9,7 | 1,607 p = 0,204 |
| | AG | 51,6 | |
| | GG | 38,7 | |
| rs6313 гена <i>HTR2A</i> | AA | 27,4 | 0,241 p = 0,623 |
| | AG | 52,2 | |
| | GG | 20,4 | |
| rs6318 гена <i>HTR2C</i> | CC | 9,2 | 23,896 p = 0,000001 |
| | GC | 13,8 | |
| | GG | 76,9 | |

2,784; 95% доверительный интервал (ДИ): 1,291–6,001; $\chi^2 = 6,986$; p = 0,009) и генотипа AG (ОШ = 2,208; 95% ДИ: 1,032–4,724; $\chi^2 = 16,716$; p < 0,001) с субклинической депрессией по суммарному показателю шкалы Бека (табл. 3).

Носительство генотипа CC rs1799913 гена *TPH1* повышает риск учебной тревожности в 3 раза (ОШ = 3,011; 95% ДИ: 1,138–7,967; $\chi^2 = 7,622$; p = 0,023) (табл. 4).

Статистически значимые ассоциации носительства ОНВ rs7997012 гена *HTR2A*, rs6318 гена *HTR2C*, rs6313 гена *HTR2A*, rs3785143 гена *SLC6A2* с тревожностью и субклинически значимой депрессией, по данным многофакторного анализа, отсутствуют (p > 0,05).

Таблица 3 / Table 3

Ассоциация носительства генотипов и аллелей гена *COMT* с уровнем депрессивной симптоматики

The correlation between the carrier status of *COMT* genotypes and alleles and the level of depression symptoms

| Аллель, генотип | Контрольная группа (n = 40) | Основная группа (n = 93) | χ^2 | P | Отношение шансов | 95% доверительный интервал |
|-----------------|-----------------------------|--------------------------|----------|---------|------------------|----------------------------|
| A 15/57 | 0,36 | 0,61 | 6,986 | 0,009 | 0,359 | 0,166–0,774 |
| G 26/36 | 0,64 | 0,39 | | | 2,784 | 1,291–6,001 |
| AA 2/37 | 0,05 | 0,40 | 16,716 | < 0,001 | 0,079 | 0,018–0,350 |
| AG 25/40 | 0,62 | 0,43 | | | 2,208 | 1,032–4,724 |
| GG 13/16 | 0,33 | 0,17 | | | 2,317 | 0,987–5,438 |
| PXB | 4,963 (p = 0,025) | 0,814 (p = 0,366) | – | | | |

Примечание. Здесь и в таблице 4 больные разделены на группы с наличием или отсутствием депрессивной симптоматики.

Note. Here and Table 4: patients are divided into groups presenting with or not presenting with depression symptoms.

Ассоциация носительства генотипов и аллелей гена *TPH1*
с уровнем учебной тревожности

The correlation between the carrier status of *TPH1* genotypes and alleles and the level of academic anxiety

| Аллель, генотип | Контрольная группа (n = 85) | Основная группа (n = 47) | χ^2 | P | Отношение шансов | 95% доверительный интервал |
|-----------------|-----------------------------|--------------------------|----------|-------|------------------|----------------------------|
| A 35/27 | 0,41 | 0,57 | 3,217 | 0,073 | 0,518 | 0,251–1,067 |
| C 50/20 | 0,59 | 0,43 | | | 1,928 | 0,937–3,969 |
| AA 11/13 | 0,13 | 0,28 | 7,622 | 0,023 | 0,388 | 0,158–0,956 |
| AC 48/28 | 0,56 | 0,60 | | | 0,880 | 0,427–1,814 |
| CC 26/6 | 0,31 | 0,13 | | | 3,011 | 1,138–7,967 |
| PXB | 2,334 (p = 0,126) | 2,244 (p = 0,134) | – | | | |

ОБСУЖДЕНИЕ

Нами обнаружена ассоциация носительства аллеля G и генотипа AG гена *COMT* с субклинической депрессией по суммарному показателю шкалы Бека, что подтверждает значимость носительства полиморфных вариантов данного гена в формировании депрессии, и это согласуется с результатами других авторов. [14–22].

В открытой популяции населения 25–44 лет при случайной выборке из 224 мужчин и 217 женщин среди носителей генотипа G/G гена *COMT* высокий уровень депрессии встречался чаще, чем у носителей генотипа A/A. У последних высокий уровень депрессии наблюдался реже, чем у носителей генотипа G/A и носителей всех генотипов в целом. У носителей аллеля G более часто был высокий уровень депрессии, чем у носителей аллеля A [14].

Большое внимание уделяется связи rs6480 гена *COMT* и стресса как наиболее значимой. В исследовании T.O. Watanabe и соавт. (2017) показано, что носители генотипа AA более подтверждены и чувствительны к стрессовым факторам в детском и юношеском возрасте, что впоследствии приводит к стрессовым реакциям в более зрелом возрасте [16].

L. Ahmadi (2018) представил данные об ассоциации rs4680 гена *COMT* с шизофренией и биполярным расстройством I типа [23]. Однако большинство исследователей отмечают связь данного ОНВ с тревожно-депрессивными расстройствами. Так, носительство аллеля A значительно увеличивает риск депрессии [14, 17].

Однако поскольку в нашей выборке, в отличие от других исследований, находились люди с субклиническими проявлениями тревоги, значимая ассоциация гена *COMT* с тревожными расстройствами не обнаружена.

Гетерозиготное носительство rs4680 гена *COMT* может выступать в роли фактора риска склонности к агрессивному поведению, что показано в исследовании носительства различных генов у 205 добровольцев в возрасте 12–19 лет. Это может иметь особенное значение у лиц юношеского возраста, т. к. агрессивное поведение в юношеском возрасте может усугубиться в будущем, приводя к проявлению более серьезного насилия [18, 19].

Социальная изоляция значительно повышает риск агрессивного поведения [20]. Носители аллеля A гена *COMT* более остро реагируют на социальную изоляцию и проявляют более сильную агрессию [21]. Напротив, социальная интеграция снижает риск агрессивных проявлений [22].

При исследовании генетических предикторов развития депрессий обращает на себя внимание rs1799913 гена *TPH1*. Показана роль триптофангидроксилазы в созревании серотониновых нейронов в головном мозге [24].

В качестве важнейшего регулятора нервной системы выступает дофамин, от которого зависят поведение, вознаграждение [25], принятие решений [26], мотивация, эмоции [18], а также регуляция психомоторных функций [23].

Носительство генотипов CC и CA гена *TPH1* связано с более высоким риском депрессивных эпизодов и различными видами зависимостей [27]. В исследуемой нами когорте показано статистически значимое усиление учебной тревожности у носителей генотипа CC.

Ген *HTR2C* является чрезвычайно важной мишенью для лекарств, используемых при лечении ряда психических расстройств, включая депрессию [10]. Кроме того, носительство rs6318 гена *HTR2C* связано с нарушением ответа на стресс и развитием депрессии, тяжестью депрессии и ответом на лечение фармакологическими антидепрессантами, стресс-индуцированным высвобождением дофамина. Существует ассоциация полиморфизма гена, кодирующего рецептор серотонина 2C, с депрессией и показателями качества жизни у пациентов перед операцией коронарного шунтирования [28].

В исследовании В.Н. Brummett и соавт. (2012) показано, что носители аллелей C и G гена *HTR2C* имеют равные стартовые уровни кортизола. У носителей аллеля G гена *HTR2C* ниже уровень кортизола в крови, выделяющегося в ответ на стресс, гнев или гнев, и они испытывают менее сильный гнев и более слабые симптомы депрессии. Предположена также связь между увеличением экспрессии гена *HTR2C* и более высокой реактивностью амигдалы [29]. Таким образом, носительство аллеля C может способствовать риску возникновения депрессии как самостоятельно, так и при сочетании с жизненным стрессом, и представлять клиническую значимость для ранней диагностики депрессии [10].

Показан и более высокий уровень тревожности у носителей аллеля C rs6318 гена *HTR2C* как в группе пациентов с шизофренией, так и у психически здоровых лиц [30].

Серотониновые рецепторы 2A типа (*5-HT2AR*) являются важным звеном в патогенезе различных невротических расстройств. Однако вклад носительства разных ОНВ гена *HTR2A* в развитие депрессии носит противоречивый характер [13, 31].

Носительство ОНВ rs7997012, расположенного в интроне гена *HTR2A*, значимо ассоциировано с эффективностью лечения циталопрамом и риском суицида при наличии эпизодов сексуального или физического насилия в детстве [32].

Однако при сравнении здоровых людей и пациентов с депрессией, в том числе с тяжелым депрессивным расстройством, в корейской, японской и финской популяциях какие-либо значимые связи развития депрессий с носительством ОНВ гена *HTR2A* не выявлены [33].

Носительство ОНВ rs6313, rs6314, rs7997012 гена *HTR2A* среди 197 здоровых испытуемых европейского происхожде-

ния статистически значимо не влияло на плотность 5-HT_{2A} рецепторов в коре головного мозга, по данным позитронно-эмиссионной томографии [34].

ЗАКЛЮЧЕНИЕ

Носительство аллеля G и генотипа AG rs4680 гена *COMT* ассоциировано с субклинической депрессией, а носительство генотипа CC rs1799913 гена *TPH1* повышает риск учебной тревожности в 3 раза. Таким образом, ОНВ данных генов можно рассматривать как предикторы невротических расстройств, значимые уже на субклиническом уровне.

Вклад авторов / Contributions

Все авторы внесли существенный вклад в подготовку статьи, прочли и одобрили финальную версию перед публикацией. Вклад каждого из авторов: Газенкамф К.А. — обзор литературы, сбор и обработка данных, интерпретация полученных результатов, написание статьи; Доморацкая Е.А. — проведение и интерпретация полимеразной цепной реакции; Дмитренко Д.В. — научное руководство работой, помощь в интерпретации данных, корректировка и утверждение статьи.

All authors made a significant contribution to the preparation of the article, read and approved the final version before publication. Special contribution: Gazenkampf, K.A. — literature review, data collection and processing, interpretation of the results obtained, writing the article; Domoratskaya, E.A. — conducting and interpreting the polymerase chain reaction; Dmitrenko, D.V. — scientific guidance, assistance in data interpretation, correction and approval of the article.

Конфликт интересов / Disclosure

Авторы заявляют об отсутствии возможных конфликтов интересов.

The authors declare no conflict of interest.

Финансирование / Funding source

Исследование проведено в рамках комплексной темы «Менеджмент орфанных заболеваний» № АААА-А19-119031990004-3.

The study was conducted within the framework of the complex topic "Management of orphan diseases" No. АААА19-119031990004-3.

Этическое утверждение / Ethics approval

Исследование одобрено локальным этическим комитетом ФГБОУ ВО «Красноярский государственный медицинский университет имени профессора В.Ф. Войно-Ясенецкого» Министерства здравоохранения Российской Федерации, протокол № 64/2015. Пациенты подписали информированное согласие на участие в исследовании.

The study was approved by the local ethics committee of Prof. V.F. Voino-Yasensky Krasnoyarsk State Medical University, protocol No. 64/2015. All patients signed Informed Consent Form for the participation in the study.

Об авторах / About the authors

Газенкамф Кирилл Александрович / Gazenkampf, K.A. — ассистент кафедры медицинской генетики и клинической нейрофизиологии Института последипломного образования ФГБОУ ВО КрасГМУ им. проф. В.Ф. Войно-Ясенецкого Минздрава России. 660022, Россия, г. Красноярск, ул. Партизана Железняка, д. 1. eLIBRARY.RU SPIN: 5845-7212. E-mail: hassenkampf@mail.ru

Доморацкая Екатерина Алексеевна / Domoratskaya, E.A. — младший научный сотрудник лаборатории медицинской генетики ФГБОУ ВО КрасГМУ им. проф. В.Ф. Войно-Ясенецкого Минздрава России. 660022, Россия, г. Красноярск, ул. Партизана Железняка, д. 1. eLIBRARY.RU SPIN: 7953-2336. <https://orcid.org/0000-0001-9946-2878>. E-mail: e.domorats@yandex.ru

Дмитренко Диана Викторовна / Dmitrenko, D.V. — д. м. н., доцент, заведующая кафедрой медицинской генетики и клинической нейрофизиологии Института последипломного образования, руководитель Неврологического центра эпилептологии, нейрогенетики и исследования мозга Университетской клиники ФГБОУ ВО КрасГМУ им. проф. В.Ф. Войно-Ясенецкого Минздрава России. 660022, Россия, г. Красноярск, ул. Партизана Железняка, д. 1. eLIBRARY.RU SPIN: 9180-6623. <https://orcid.org/0000-0003-4639-6365>. E-mail: mart2802@yandex.ru

ЛИТЕРАТУРА / REFERENCES

- Guidolin D., Anderlini D., Maura G., Marcoli M. et al. A new integrative theory of brain-body-ecosystem medicine: from the Hippocratic holistic view of medicine to our modern society. *Int. J. Environ Res. Public Health*. 2019;16(17):3136. DOI: 10.3390/ijerph16173136
- Воробьева О.В. Психогенно обусловленная вегетативная дисфункция: диагностика и лечение «трудных» симптомов. *Нервные болезни*. 2017;3:12–18. Vorobeva O.V. Psychogenic vegetative dysfunction: diagnosis and treatment of "difficult" symptoms. *Journal of Nervous Diseases*. 2017;3:12–18. (in Russian)
- Чутко Л.С., Сурушкина С.Ю., Яковенко Е.А., Корнишина Т.Л. Вегето-сосудистая дистония у детей и подростков. Клинико-психофизиологические проявления и терапия. *Практика педиатра*. 2019;3:17–21. Chutko L.S., Surushkina S.Yu., Yakovenko E.A., Kornishina T.L. Vegetative-vascular dystonia in children and adolescents. *Clinical and psychophysiological manifestations and therapy. Pediatrician's Practice*. 2019;3:17–21. (in Russian)
- Балашова М.Е., Шеметова Г.Н., Губанова Г.В. Оценка поведенческих факторов риска хронических неинфекционных заболеваний у студентов медицинского вуза. *Саратовский научно-медицинский журнал*. 2019;15(2):342–7. Balashova M.E., Shemetova G.N., Gubanova G.V. Assessment of behavioral risk factors for chronic non-communicable diseases among medical students. *Saratov Journal of Medical Scientific Research*. 2019;15(2):342–7. (in Russian)
- Колюбаева С.Н., Иванов А.М., Протасов О.В., Криворучко А.Б. и др. Генетические предикторы регуляции активности стресс-системы. Доклады Российской военно-медицинской академии. 2020;39(2):35–45. Kolyubaeva S.N., Ivanov A.M., Protasov O.V., Krivoruchko A.B. et al. Genetic predictors of regulation of the activity of a stress-system. *Russian Military Medical Academy Reports*. 2020;39(2):35–45. (in Russian). DOI: 10.17816/rmmar60321
- Burcusa S.L., Iacono W.G. Risk for recurrence in depression. *Clin. Psychol. Rev*. 2007;27(8):959–85. DOI: 10.1016/j.cpr.2007.02.005
- Левчук Л.А., Шмиголь М.В., Иванова С.А. Серотонинергическая система в патогенезе и терапии депрессивных расстройств (обзор литературы). *Сибирский вестник психиатрии и наркологии*. 2012;2(71):75–9. Levchuk L.A., Shmigol M.V.,

- Ivanova S.A. Serotonergic system in pathogenesis and therapy of depressive disorders (review). *Siberian Herald of Psychiatry and Addiction Psychiatry*. 2012;2(71):75–9. (in Russian)
8. Brummett B.H., Kuhn C.M., Boyle S.H., Babyak M.A. et al. Cortisol responses to emotional stress in men: association with a functional polymorphism in the 5HTR2C gene. *Biol. Psychol.* 2012;89(1):94–8. DOI: 10.1016/j.biopsycho.2011.09.013
 9. Левчук Л.А., Лосенков И.С., Вялова Н.М., Шмиголь М.В. и др. Ассоциация полиморфизма гена рецептора серотонина 2C (HTR2C) с депрессивными расстройствами. *Фундаментальные исследования*. 2013;1–2:299–303. Levchuk L.A., Losenkov I.S., Vyalova N.M., Shmigol M.V. et al. Polymorphism of serotonin 2C receptor gene (HTR2C) in patients with depressive disorders. *Fundamental Research*. 2013;1–2:299–303. (in Russian)
 10. Avery B.M., Vrshek-Schallhorn S. Nonsynonymous HTR2C polymorphism predicts cortisol response to psychosocial stress I: effects in males and females. *Psychoneuroendocrinology*. 2016;70:134–41. DOI: 10.1016/j.psyneuen.2015.12.023
 11. Алфимова М.В., Голимбет В.Е., Коровайцева Г.И., Абрамова Л.И. и др. Ассоциация полиморфизма Cys23Ser гена рецептора серотонина 2C с социальным поведением у больных шизофренией и здоровых. *Генетика*. 2015;51(2):242–7. Alfimova M.V., Golimbet V.E., Korovaitseva G.I., Abramova L.I. et al. Association between serotonin receptor 2C gene Cys23Ser polymorphism and social behavior in schizophrenia patients and healthy individuals. *Russian Journal of Genetics*. 2015;51(2):242–7. (in Russian). DOI: 10.7868/S0016675815010026
 12. International HapMap Consortium. A second generation human haplotype map of over 3.1 million SNPs. *Nature*. 2007;449(7164):851–61.
 13. Atan Y., Akbaba M., Kul S., Tataroğlu Z. et al. Does the serotonin receptor gene (rs6313 and rs6314) polymorphism have a role in suicidal attempts? *J. Forensic Leg. Med.* 2018;56:32–6. DOI: 10.1016/j.jflm.2018.03.006
 14. Lin C.-H., Chaudhuri K.-R., Fan J.-Y., Ko C.-I. et al. Depression and catechol-O-methyltransferase (COMT) genetic variants are associated with pain in Parkinson's disease. *Sci. Rep.* 2017;7(1):6306. DOI: 10.1038/s41598-017-06782-z
 15. Bernegger A., Kienesberger K., Carlberg L., Swoboda P. et al. The impact of COMT and childhood maltreatment on suicidal behaviour in affective disorders. *Sci. Rep.* 2018;8(1):692. DOI: 10.1038/s41598-017-19040-z
 16. Watanabe T., Ishiguro S., Aoki A., Ueda M. et al. Genetic polymorphism of 1019C/G (rs6295) promoter of serotonin 1A receptor and catechol-o-methyltransferase in panic disorder. *Psychiatry Investig.* 2017;14(1):86–92. DOI: 10.4306/pi.2017.14.1.86
 17. Гафаров В.В., Громова Е.А., Панов Д.О., Максимов В.Н. и др. Ассоциация полиморфного маркера Val158Met rs4680 гена COMT с депрессией в открытой популяции 25–44 лет (международная программа ВОЗ MONICA, эпидемиологическое исследование). *Неврология, нейропсихиатрия, психосоматика*. 2021;13(2):19–25. Gafarov V.V., Gromova E.A., Panov D.O., Maximov V.N. et al. Association of polymorphic marker Val158Met of COMT gene with depression in an open population 25–44 years old (WHO international program MONICA, epidemiological study). *Neurology, Neuropsychiatry, Psychosomatics*. 2021;13(2):19–25. (in Russian). DOI: 10.14412/2074-2711-2021-2-19-25
 18. Evans S.C., Fite P.J., Hendrickson M.L., Rubens S.L. et al. The role of reactive aggression in the link between hyperactive-impulsive behaviors and peer rejection in adolescents. *Child Psychiatry Hum. Dev.* 2015;46(6):903–12. DOI: 10.1007/s10578-014-0530-y
 19. Теннер Е.А., Таранушенко Т.Е., Логинова И.О., Каскаева Д.С. и др. Формирование психической зрелости учащихся, начавших обучение в разном возрасте. *Сибирское медицинское обозрение*. 2013;4:48–54. Tenner E.A., Taranushenko T.E., Logina I.O., Kaskaeva D.S. et al. Features of formation and levels of mental maturity of schoolchildren who started learning at different ages. *Siberian Medical Review*. 2013;4:48–54. (in Russian)
 20. Zhang W.X., Cao C., Wang M.P., Ji L.Q. et al. Monoamine oxidase A (MAOA) and catechol-O-methyltransferase (COMT) gene polymorphisms interact with maternal parenting in association with adolescent reactive aggression but not proactive aggression: evidence of differential susceptibility. *J. Youth Adolesc.* 2016;45(4):812–29. DOI: 10.1007/s10964-016-0442-1
 21. Wang M., Chen P., Li H., Kemp A.H. et al. Catechol-O-methyltransferase gene Val158Met polymorphism moderates the effect of social exclusion and inclusion on aggression in men: findings from a mixed experimental design. *Front. Psychol.* 2021;11:622914. DOI: 10.3389/fpsyg.2020.622914
 22. Tobaldini E., Costantino G., Solbiati M., Cogliati C. et al. Sleep, sleep deprivation, autonomic nervous system and cardiovascular diseases. *Neurosci. Biobehav. Rev.* 2017;74(ptB):321–9. DOI: 10.1016/j.neubiorev.2016.07.004
 23. Ahmadi L., Kazemi Nezhad S.R., Behbahani P., Khajeddin N. et al. Genetic variations of DAOA (rs947267 and rs3918342) and COMT genes (rs165599 and rs4680) in schizophrenia and bipolar I disorder. *Basic Clin. Neurosci.* 2018;9(6):429–38. DOI: 10.32598/bcn.9.6.429
 24. Wigner P., Czarny P., Synowiec E., Bijak M. et al. Association between single nucleotide polymorphisms of TPH1 and TPH2 genes, and depressive disorders. *J. Cell Mol. Med.* 2018;22(3):1778–91. DOI: 10.1111/jcmm.13459
 25. Simon N.W., Montgomery K.S., Beas B.S., Mitchell M.R. et al. Dopaminergic modulation of risky decision-making. *J. Neurosci.* 2011;31(48):17460–70. DOI: 10.1523/JNEUROSCI.3772-11.2011
 26. Marinho V., Oliveira T., Rocha K., Ribeiro J. et al. The dopaminergic system dynamic in the time perception: a review of the evidence. *Int. J. Neurosci.* 2018;128(3):262–82. DOI: 10.1080/00207454.2017.1385614
 27. Abraham A.D., Neve K.A., Lattal K.M. Dopamine and extinction: a convergence of theory with fear and reward circuitry. *Neurobiol. Learn Mem.* 2014;108:65–77. DOI: 10.1016/j.nlm.2013.11.007
 28. Levchenko A., Vyalova N.M., Nurgaliev T., Pozhidaev I.V. et al. NRG1, PIP4K2A, and HTR2C as potential candidate biomarker genes for several clinical subphenotypes of depression and bipolar disorder. *Front. Genet.* 2020;11:936. DOI: 10.3389/fgene.2020.00936
 29. Brummett B.H., Babyak M.A., Williams R.B., Harris K.M. et al. A putatively functional polymorphism in the HTR2C gene is associated with depressive symptoms in white females reporting significant life stress. *PLoS One*. 2014;9(12):e114451. DOI: 10.1371/journal.pone.0114451
 30. Pan Y.-F., Zhang J.-Y., Qiu H.-M., Yu P.-P. et al. Association of polymorphisms in HTR2A, TPH1, and TPH2 genes with attempted suicide in rural China. *Psychiatr. Genet.* 2019;29(3):79–85. DOI: 10.1097/YPG.0000000000000221
 31. Sinopoli V.M., Burton C.L., Kronenberg S., Arnold P.D. A review of the role of serotonin system genes in obsessive-compulsive disorder. *Neurosci. Biobehav. Rev.* 2017;80:372–81. DOI: 10.1016/j.neubiorev.2017.05.029
 32. Calabrò M., Mandelli L., Crisafulli C., Lee S.-J. et al. Neuroplasticity, neurotransmission and brain-related genes in major depression and bipolar disorder: focus on treatment outcomes in an Asiatic sample. *Adv. Ther.* 2018;35(10):1656–70. DOI: 10.1007/s12325-018-0781-2
 33. Spies M., Nasser A., Ozenne B., Jensen P.S. et al. Common HTR2A variants and 5-HTTLPR are not associated with human in vivo serotonin 2A receptor levels. *Hum. Brain Mapp.* 2020;41(16):4518–28. DOI: 10.1002/hbm.25138
 34. Sengupta S.M., Grizenko N., Thakur G.A., Bellingham J. et al. Differential association between the norepinephrine transporter gene and ADHD: role of sex and subtype. *J. Psychiatry Neurosci.* 2012;37(2):129–37. DOI: 10.1503/jpn.110073 

Поступила / Received: 14.07.2022

Принята к публикации / Accepted: 29.09.2022