

УДК [616.89-008.454+616.89-008.441.44]:575.1(574)

К.З. САДУАКАСОВА<sup>1</sup>, Г.С. СВЯТОВА<sup>2</sup>, Г.М. БЕРЕЗИНА<sup>2</sup>

<sup>1</sup>Казахский национальный медицинский университет им. С.Д. Асфендиярова, г. Алматы

<sup>2</sup>Научный центр акушерства, гинекологии и перинатологии МЗСР РК, г. Алматы

## ГЕНЕТИЧЕСКИЙ ПОЛИМОРФИЗМ ГЕНОВ-КАНДИДАТОВ В РАЗВИТИИ СУИЦИДОВ И ДЕПРЕССИИ В КАЗАХСКОЙ ПОПУЛЯЦИИ



Садуакасова К.З.

Депрессия – это психическое расстройство, которое представляет собой важную проблему общественного здравоохранения в современном обществе, которая постепенно выходит на первый план среди серьезных медико-социальных проблем, так как депрессия, прежде всего, сопряжена с суицидами. Развитие молекулярной генетики позволило приблизиться к пониманию этиопатогенеза депрессивных расстройств и суицидов. Механизмы нейротрансмиссии ряда генов и белков, их продуцирующих, ассоциированных с маниакально-депрессивным синдромом, депрессией, алкоголизмом, самоубийствами, и обсессивно-компульсивными расстройствами, депрессиями при шизофрении, являются объектом данного исследования. Для доказательства моноаминовой теории депрессивных расстройств, был исследован генетический полиморфизм генов BDNF и TPH2.

Накопленные научные данные показали, что сывороточные уровни BDNF крайне низкие у пациентов с большой депрессией (MDD) и уровни BDNF в предварительной обработке сыворотки ассоциируются с тяжестью депрессии. Ген TPH 2 кодирует триптофангидроксилазу. Этот белок катализирует биосинтез серотонина – важного нейромедиатора и гормона. Показано, что мутации в этом гене могут быть связаны с такими психическими расстройствами и заболеваниями, как депрессивное расстройство, самоубийства и обсессивно-компульсивное расстройство. С целью изучения популяционных особенностей полиморфизма rs6265 гена BDNF (brain-derived neurotrophic factor) и rs4570625 гена TPH 2 (tryptophanhydroxylase) впервые проведено молекулярно-генетическое обследование 304 лиц популяционного контроля.

Впервые были изучены особенности распределения частот генотипов и аллелей полиморфизма rs6265 гена BDNF (brain-derived neurotrophic factor) и rs4570625 гена TPH 2 (tryptophanhydroxylase), что создало молекулярно-генетическую основу для определения их клинико-диагностической значимости в развитии депрессивных расстройств, суицидального поведения, шизофрении в казахской популяции и вносит значительный вклад в изучение генофонда казахской популяции. Впервые выявленное в казахской популяции, достоверное отличие от равновесия Харди-Вайнберга распределение частот генотипов полиморфизма rs4570625 гена TPH 2 (tryptophanhydroxylase) требует дальнейших исследований для подтверждения его роли в естественном отборе.

**Ключевые слова:** казахская популяция, депрессия, суициды, гены-кандидаты депрессий и суицидов, распределение частот генотипов гена TPH 2 и гена BDNF в популяционном контроле.

**М**ощные темпы развития молекулярной генетики и персонализированной терапии позволили приблизиться к исследованию глубинных механизмов происхождения депрессии и суицидального поведения и повысить эффективность лечения антидепрессантами. Тщательное изучение известных нам теорий (моноаминовая, нейротрофиновая, воспалительная) о происхождении депрессий и суицидального поведения с позиций молекулярной генетики позволило нам построить гипотезу, которая даст возможность отследить механизмы нейротрансмиссии ряда генов и белков их продуцирующих, ассоциированных с маниакально-депрессивным синдромом, депрессией, алкоголизмом, самоубийствами и обсессивно-компульсивными расстройствами, депрессиями при шизофрении.

Цель и задачи исследования – поиск клинико-психопатологических, генетических, иммунологических и биохимических маркеров депрессивных расстройств и подверженности суицидам в казахской популяции.

### Материал и методы

Научное исследование выполняется в рамках Проекта ГФ-4 МОН РК 2015-2017 гг. по теме: «Комплексное исследование клинических, генетических, иммунологических и биохимических маркеров риска суицидов и депрессивных расстройств».

Для выполнения поставленных задач исследования, в части молекулярно-генетических исследований, в первую очередь надо было определить популяционные частоты запланированных для исследования генов BDNF и TPH2. Только при сравнении наших результатов в группах исследования (лица условно психически здоровые и лица с суицидальным поведением и депрессивными расстройствами) с популяционными частотами в казахской популяции мы можем вычислять такие важные показатели, как, например, шанс относительного развития заболевания (OddsRatio или OR) для носителей т.н. «неблагоприятных» генотипов или определения статистической значимости

**Контакты:** Садуакасова Корлан Зарлыковна, д-р мед. наук, профессор кафедры психиатрии, психотерапии и наркологии КазНМУ им. С.Д. Асфендиярова, г. Алматы. Тел. +7 701 462 22 82, e-mail: kasy-haus@mail.ru

**Contacts:** Korlan Zarlykovna Saduakassova, Doctor of Medical Sciences, professor of psychiatry, psychotherapy and narcology of KazNMU n.a. S.D. Asfendiyarov, Almaty c. Ph. +7 701 462 22 82, e-mail: kasy-haus@mail.ru

частот в контрольной и исследуемой выборке – критерий  $\chi^2$  Пирсона.

Материалом для молекулярно-генетического исследования была ДНК, выделенная из периферической крови 304 здоровых лиц коренной национальности, что составило популяционный контроль.

Забор крови производили в стерильных условиях из периферической крови в количестве 10 мл в специальные контейнеры с 0,5 мл р-ра ЭДТА.

Выделение ДНК из периферической крови обследуемых проводилось солевым методом с последующей очисткой изопропанолом. Измерение концентрации проводилось на

SpectrophotometerNanoDropLite с определением степени очистки ДНК  $\geq 1,60$ .

В таблице 1, рисунках 1 и 2 представлены генетические характеристики тестируемых полиморфизмов исследуемых генов с указанием идентификатора rs (SNPIdentifier), расположение полиморфизма на хромосоме – физическое расстояние в спаренных основаниях (physicalbasepairposition – bp).

Молекулярно-генетические исследования проведены методом полимеразной цепной реакции в реальном времени (Real-Time PCR) с использованием прибора Step OnePlus (AppliedBiosystems). ПЦР “в реальном времени”

дает возможность проведения качественного и количественного анализа. Система совмещает в себе термоциклер, флуоресцентный детектор и специальное программное обеспечение для автоматического обчета полученных результатов.

Таблица 1 – Описание исследуемых полиморфизмов генов BDNF и TPH2

Ген	SNP Identifier	bp	Хромосома	Название продукта
BDNF	rs6265	27658369	11p13	Brain-derivedneurotrophicfactor
TPH2	rs4570625	71938143	12q21.1	TryptophanHydroxylase

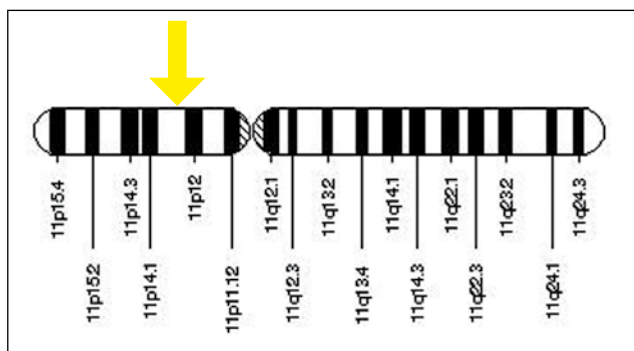


Рисунок 1 – Локализация гена BDNF на хромосоме 11 (короткое плечо p, позиция 13)

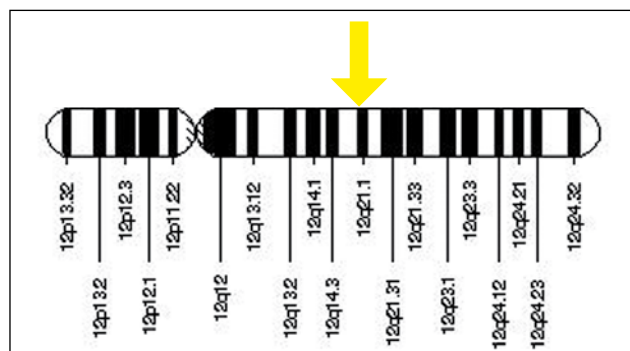


Рисунок 2 – Локализация гена TPH2 на хромосоме 12 (длинное плечо q, позиция 21.1)

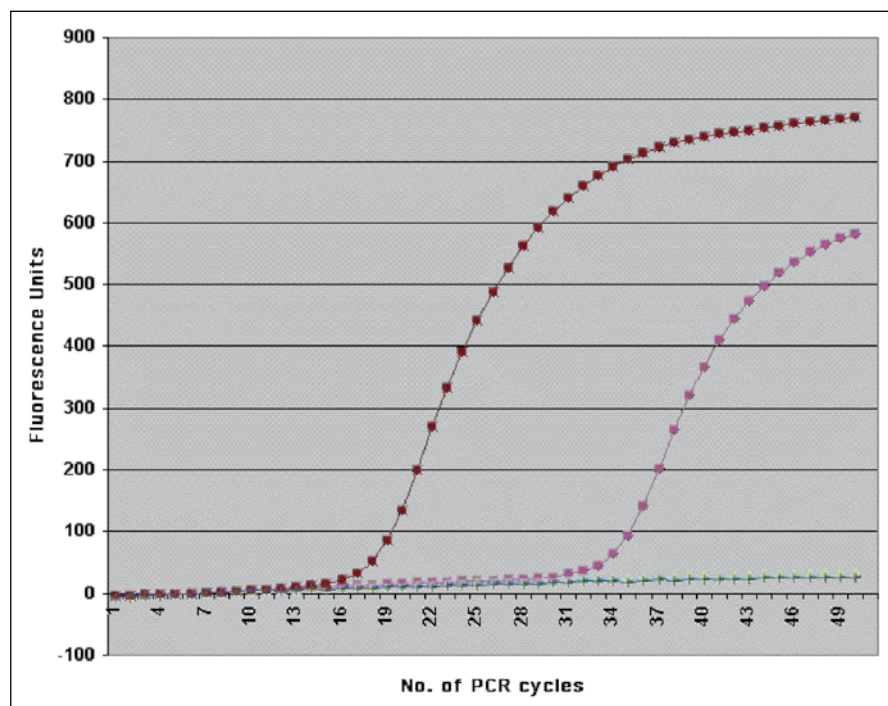


Рисунок 3 – Кинетические кривые real-time PCR

Регистрируемое в процессе амплификации нарастание сигнала от отделенного флуорофора прямо пропорционально увеличению концентрации синтезированных специфических продуктов.

На рисунке 3 представлена кинетическая кривая реакции Real-TimePCR в координатах. Уровень репортерной флуоресценции – цикл амплификации имеет сигмоидную форму. В ней можно выделить три стадии: стадию инициации (когда PCR-продукты еще не детектируются флуоресцентной меткой); экспоненциальную стадию (в которой наблюдается экспоненциальная зависимость количества флуоресценции от цикла PCR); плато (стадию насыщения).

На рисунке 4 представлены образцы распределения генотипов по исследуемым генам в режиме ПЦР реального времени.

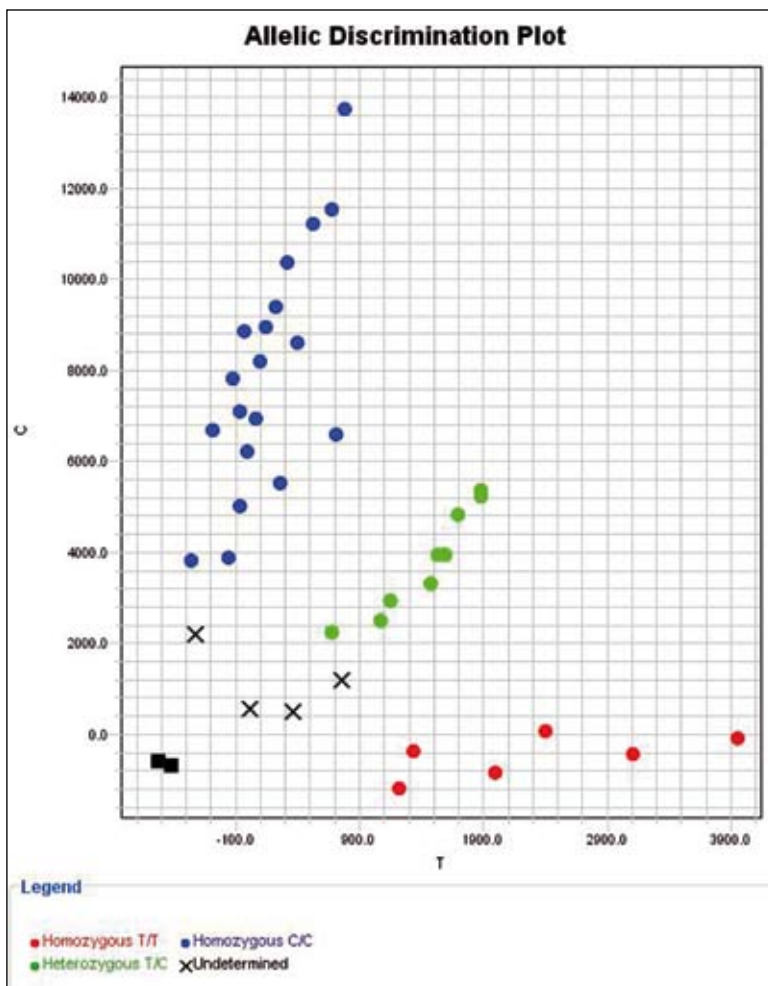


Рисунок 4 – Образец регистрации результатов молекулярно-генетического исследования генотипов гена BDNF (rs27658369)

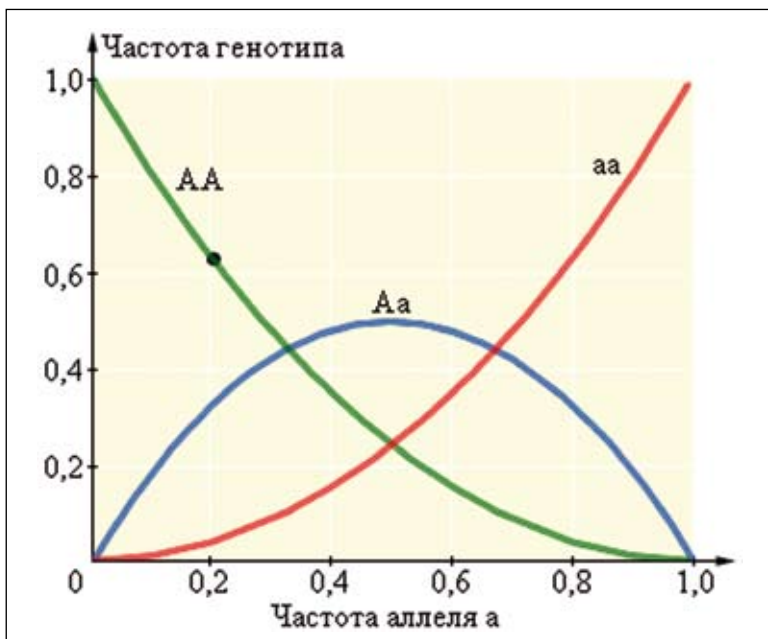


Рисунок 5 – Закон равновесия Харди-Вайнберга, описывающий распределение частот аллелей и генотипов в популяции человека

**Статистическая обработка.** Частоты аллелей и их ошибки, соответствие распределения генотипов равновесию Харди-Вайнберга, наблюдаемую и ожидаемую гетерозиготность определяли с использованием пакета программ PLINK 1.06. [1]. PLINK – это пакет программ для изучения ассоциаций генома, разработанный для проведения ряда основных, широкомасштабных анализов эффективным с точки зрения вычислений способом.

Зависимость между частотами аллелей и генотипов в популяции человека описывается с помощью уравнения Харди-Вайнберга (рис. 5):  $p^2 + 2pq + q^2 = 1$ .

Следствием уравнения Харди-Вайнберга является значительное превышение (часто на порядки) количества особей, в генотипе которых присутствует рецессивный аллель, над количеством особей с рецессивным фенотипом. Благодаря наличию значительного количества гетерозиготных особей в каждом поколении из генотипа исключается лишь малое количество рецессивных аллелей. Многие рецессивные гены неблагоприятны для организма и исключаются из генотипа популяции. Другие, наоборот, полезны, благодаря чему частота гетерозиготного генотипа стабилизируется [2].

**Результаты и обсуждение**

С целью изучения популяционных особенностей полиморфизма rs6265 гена BDNF (brain-derived neurotrophic factor) и rs4570625 гена TPH 2 (tryptophan hydroxylase) впервые проведено молекулярно-генетическое обследование 304 лиц популяционного контроля. Учитывая наличие межэтнических различий вышеуказанных полиморфизмов, исследование проводилось у лиц казахской популяции.

Изменения в метаболизме триптофана влияют на концентрацию серотонина в постсинаптической щели, что, вероятнее всего, обусловлено изменениями пластичности стенок синаптической мембраны. Эти изменения были выявлены при исследовании гена BDNF, наиболее изученного из генов, кодирующих мозговой нейротрофический фактор (BDNF). BDNF – это нейротрофин, присутствующий как в центральной, так и в периферической нервной системе, известный за его роль в регулировании перероста, дифференциации и выживания нейронов. Белок BDNF находится в областях мозга, которые контролируют вес тела, т.е. процессы питания. В выборе этого исследования мы исходили из того, что было показано участие нейротрофических факторов в этиологии депрессии и лечении – антидепрессантами. Накопленные научные данные показали, что сувороточные уровни BDNF крайне низкие у

пациентов с большой депрессией (MDD) и уровни BDNF в предварительной обработке сыворотки ассоциируются с тяжестью депрессии. Действие антидепрессантов частично относится к повышенной экспрессии BDNF, который обнаруживается в периферийных уровнях сыворотки крови [3-7].

В головном мозге белок BDNF активен в соединениях между нервными клетками (синапсах). Синапсы могут меняться и адаптироваться с течением времени, и это называется синаптическая пластичность. Белок BDNF помогает регулировать синаптическую пластичность, что имеет важное значение для обучения и развития памяти. Различные исследования показали возможную связь между функциями BDNF и мультифакториальными болезнями, такими как депрессия [6], шизофрения [7], болезнь Альцгеймера [9], болезнь Хантингтона [10], Синдром Ретта [11] и слабоумие [12], а также нервная анорексия [13] и булимия [14].

Учитывая, что BDNF имеет решающее значение для центральной нервной системы (ЦНС), периферической нервной системы нейронов (ПЧН) и синаптогенеза, BDNF изменения могут играть важную роль в патогенезе шизофрении и депрессий. Показано, что у гомозигот по полиморфному аллелю активность фермента *in vitro* снижена на 70%, у гетерозигот на 35% [15, 16, 17].

Для доказательства моноаминовой теории депрессивных расстройств мы исследовали генетический полиморфизм гена TPH 2. Ген TPH 2 кодирует триптофангидроксилазу. Этот белок катализирует биосинтез серотонина, важного нейромедиатора и гормона. Геном человека содержит две связанных триптофангидроксилазы. Этот ген экспрессируется преимущественно в стволе головного мозга. Мутации в этом гене могут быть связаны с такими психическими расстройствами и заболеваниями, как депрессивное расстройство, самоубийства и обсессивно-компульсивное расстройство [18-23].

В таблице 2 представлены частоты генотипов и аллелей по генам BDNF и TPH 2 в контрольной группе казахской популяции по сравнению с другими этносами.

Как представлено в таблице 2, благоприятный гомозиготный генотип (CC) по rs6265 гена BDNF встречался с ча-

стотой 49,3%. Частота гомозигот по Т аллелю (ТТ) составила 10,9%, частота гетерозигот (СТ) – 39,8%. Частота встречаемости благоприятного аллеля С гена BDNF превалирует над частотой аллеля Т (69,2% и 30,8%, соответственно).

По rs4570625 гена TPH 2 благоприятный гомозиготный генотип (ТТ) встречался с частотой 79,0%. Частота гомозигот по G аллелю (GG) составила 6,3%, частота гетерозигот (GT) – 80,6%. Частота встречаемости благоприятного аллеля Т гена TPH 2 превалирует над частотой аллеля G (53,5% и 46,5%, соответственно).

В результате проведенного молекулярно-генетического исследования установлено, что для казахской популяции по частоте генотипов и аллелей полиморфизма rs6265 гена BDNF (brain-derived neurotrophic factor) и rs4570625 гена TPH 2 (tryptophanhydroxylase) в основном характерен спектр аллельных частот, типичный для других азиатских популяций.

#### Равновесие Харди-Вайнберга в казахской популяции

Генофонд – это многообразие генов и аллелей, имеющихся в популяции. В каждой популяции, размножающейся половым путём, генофонд постоянно изменяется; популяция эволюционирует. Новые сочетания генов проходят непрерывный естественный отбор, определяющий в конечном итоге, какие гены будут переданы следующим поколениям. На реальные популяции в той или иной степени действуют факторы, небезразличные для поддержания равновесия Харди-Вайнберга по каким-либо генетическим маркерам. В медицинской генетике закон Харди-Вайнберга позволяет оценить популяционный риск генетически обусловленных заболеваний, поскольку каждая популяция обладает собственным аллелофондом и, соответственно, разными частотами неблагоприятных аллелей. Зная частоту рождения детей с наследственными заболеваниями, можно рассчитать структуру аллелофонда. В то же время, зная частоты неблагоприятных аллелей, можно предсказать риск рождения больного ребёнка.

Соответствие распределения генотипов равновесию Харди-Вайнберга, наблюдаемую и ожидаемую гетерозиготность определяли с использованием пакета программ PLINK 1.06.

Таблица 2 – Частоты генотипов и аллелей по генам BDNF и TPH 2 в популяциях мира (%) [16]

Популяции		Частота генотипов, %			Частота аллелей, %	
Ген BDNF	n	CC	CT	TT	C	T
Казахи	304	49,3±2,9	39,8±2,8	10,9±1,8	69,2±1,9	30,8±1,9
Китай	86	41,9	39,5	18,6	61,6	38,4
Китайцы, Колорадо, США	170	25,9	54,1	25,9	52,9	47,1
Япония	172	44,2	37,2	18,6	62,8	37,2
Кавказ	226	63,7	33,6	2,7	80,5	19,5
Азия	90	44,4	37,8	16,7	63,6	36,7
Европа	48	70,8	25,0	4,2	83,3	16,7
Ген TPH 2	n	TT	GT	GG	T	G
Казахи	304	13,2±1,9	80,6±2,3	6,3±1,4	53,5±2,0	46,5±2,0
Европа	48	79,0	20,8	0,0	89,0	10,4
Африка	46	39,0	34,0	26,0	56,0	43,0
Азия	48	20,8	37,5	41,7	39,6	60,4

Таблица 3 – Соответствие распределения генотипов равновесию Харди-Вайнберга по генам BDNF и TPH 2 в контрольной группе

GENE	CHR	SNP	POSITION	GENO	O (HET)	E (HET)	P
BDNF	11	rs6265	27658369	33/121/150	0,4013	0,4272	0.285
TPH2	12	rs4570625	71938143	19/245/40	0.8092	0.4974	<0,0002

$H_o$  – наблюдаемая гетерозиготность,  $H_e$  – ожидаемая гетерозиготность, \* -  $P < 0,05$

Тестирование показало, что достоверное отличие от равновесия Харди-Вайнберга имеют распределения частот генотипов полиморфизма rs4570625 гена TPH 2 (tryptophanhydroxylase) ( $p < 0,0002$ ) (табл. 3). Этот впервые выявленный научный факт требует дальнейшего исследования и обсуждения возможного участия триптофана в естественном отборе.

По исследованному полиморфизму rs6265 гена BDNF (brain-derived neurotrophic factor) тестирование показало, что не имеется различий от равновесия Харди-Вайнберга. Отсутствие значимых отличий по частоте генотипов данных полиморфизмов дает возможность предположить их нейтральный характер в казахской популяции и также может свидетельствовать о меньшем влиянии данного полиморфизма на развитие биохимических нарушений некоторых звеньев патогенеза развития депрессивных расстройств, шизофрении.

В здравоохранении значение Харди-Вайнберга позволяет оценить популяционный риск генетически обусловленных заболеваний, поскольку каждая популяция обладает собственным аллелофондом и, соответственно, разными частотами неблагоприятных аллелей. Анализ распределения генотипов по Харди-Вайнбергу для изучаемых генов показал, что по гену BDNF (brain-derived neurotrophic factor) в популяции казахов поддерживается равновесие Харди-Вайнберга, что очень благоприятно для популяции, в целом.

**Выводы**

1. Впервые изучены популяционные частоты генотипов и аллелей полиморфизма rs6265 гена BDNF (brain-derived neurotrophic factor) и полиморфизма rs4570625 гена TPH 2 (tryptophanhydroxylase) в казахской популяции, что вносит значительный вклад в изучение генофонда казахов.

2. Впервые изучены особенности распределения частот генотипов и аллелей полиморфизма rs6265 гена BDNF (brain-derived neurotrophic factor) и rs4570625 гена TPH 2 (tryptophanhydroxylase), что создало молекулярно-генетическую основу для определения их клинико-диагностической значимости в развитии депрессивных расстройств, шизофрении, обсессивно-компульсивных расстройств.

3. Впервые научно показано, что эмпирическое распределение генотипов и аллелей полиморфизма rs4570625 гена TPH 2 (tryptophanhydroxylase) имеет достоверное отличие ( $p < 0,0002$ ) от равновесия Харди-Вайнберга, что свидетельствует о возможно большем влиянии данного полиморфизма на развитие биохимических нарушений некоторых звеньев патогенеза развития депрессивных расстройств. Необходимы дальнейшие исследования для обсуждения возможного участия триптофана в естественном отборе.

**СПИСОК ЛИТЕРАТУРЫ**

- 1 Purcell S., Neale B., Todd-Brown K. et. al. PLINK: a tool set for whole-genome association and population-based linkage analyses // *Am. J. Hum. Genet.* – 2007. – Vol. 81(3). – P. 559-575
- 2 Алтухов Ю.П. Генетические процессы в популяциях. – Москва: Академкнига, 2003. – 431 с.
- 3 Binder D.K., Scharfman H.E. Brain-derived Neurotrophic Factor // *Growth Factors.* – 2004. – Vol. 22(3). – P. 123-131
- 4 Jones K.R., Reichardt L.F. Molecular cloning of a human gene that is a member of the nerve growth factor family // *Proc. Natl. Acad. Sci. U.S.A.* – 1990. – Vol. 87 (20). – P. 8060-8064
- 5 Dwivedi Y. Brain-derived neurotrophic factor: role in depression and suicide. // *Neuropsychiatr. Dis. Treat.* – 2009. – Vol. 5. – P. 433-449
- 6 Brunoni A.R., Lopes M., Fregni F. A systematic review and meta-analysis of clinical studies on major depression and BDNF levels: implications for the role of neuroplasticity in depression // *The International Journal of Neuropsychopharmacology.* – 2008. – Vol. 11 (8). – P. 1169-1180
- 7 Xiu M.H., Hui L., Dang Y.F., Hou T.D., Zhang C.X., Zheng Y.L., Chen da C., Kosten T.R., Zhang X.Y. Decreased serum BDNF levels in chronic institutionalized schizophrenia on long-term treatment with typical and atypical antipsychotics. // *Prog. Neuropsychopharmacol. Biol. Psychiatry.* – 2009. – Vol. 33 (8). – P. 1508-1512
- 8 Maina G., Rosso G., Zanardini R., Bogetto F., Gennarelli M., Bocchio-Chiavetto L. Serum levels of brain-derived neurotrophic factor in drug-naïve obsessive-compulsive patients: A case-control study // *J. Affect. Disord.* – 2009. – Vol. 122 (1-2). – P. 174-178
- 9 Zuccato C., Cattaneo E. Brain-derived neurotrophic factor in neurodegenerative diseases // *Nat. Rev. Neurol.* – 2009. – Vol. 5 (6). – P. 311-322
- 10 Zajac M., Pang T., Wong N., Weinrich B., Leang L., Craig J., Saffery R., Hannan A. Wheel running and environmental enrichment differentially modify exon-specific BDNF expression in the hippocampus of wild-type and pre-motor symptomatic male and female Huntington’s disease mice // *Hippocampus.* – 2009. – Vol. 20 (5). – P. 621-636
- 11 Zeev B., Bebbington A., Ho G., Leonard H., de Klerk N., Gak E., Vecsler M., Veckler M., Christodoulou J. The common BDNF polymorphism may be a modifier of disease severity in Rett syndrome // *Neurology.* – 2009. – Vol. 72(14). – P. 1242-1247
- 12 Arancio O., Chao M. Neurotrophins, synaptic plasticity and dementia // *Curr. Opin. Neurobiol.* – 2007. – Vol. 17(3). – P. 325-330
- 13 Mercader J., Fernández-Aranda F., Gratacòs M., Ribasés M., Badía A., Villarejo C., Solano R., González J., Vallejo J.,

Estivill X. Blood levels of brain-derived neurotrophic factor correlate with several psychopathological symptoms in anorexia nervosa patients // *Neuropsychobiology*. – 2007. – Vol. 56 (4). – P. 185–190

14 Kaplan A., Levitan R., Yilmaz Z., Davis C., Tharmalingam S., Kennedy J. A DRD4/BDNF gene-gene interaction associated with maximum BMI in women with bulimia nervosa // *Int. J. Eat. Disord.* – 2008. – Vol. 41(1). – P. 22–28

15 Vargas-Perez H., Ting-A Kee R., Walton C., Hansen D., Razavi R., Clarke L., Bufalino M., Allison D., Steffensen S., van der Kooy D. Ventral Tegmental Area BDNF Induces an Opiate-Dependent-Like Reward State in Naïve Rats // *Science*. – 2009. – Vol. 324 (5935). – P. 1732–1734

16 Freudenberg-Hua Y., Freudenberg J., Vacic V., Abhyankar A., Emde A., Ben-Avraham D., Barzilai N., Oschwald D., Christen E., Koppel J., Greenwald B., Darnell R., Germer S., Atzmon G., Davies P. // *Mol. Genet. Genomic Med.* – 2014. – Vol. 2 (5). – P. 438-450. PMID: 25333069

17 Xiong P., Zeng Y., Wu Q., Han Huang D., Zainal H., Xu X., Wan J., Xu F., Lu J. Combining serum protein concentrations to diagnose schizophrenia: A preliminary exploration // *The Journal of Clinical Psychiatry*. – 2014. – Vol. 75 (8). – P. 794–801

18 Du L., Bakish D., Ravindran A.V. et al. An association of 5HT<sub>2A</sub> receptor, serotonin transporter, and tryptophan hydroxylase gene polymorphisms in major depression // *Am J. Med. Genet.* – 1998. – Vol. 81, N 6. – P. 522

20 Manuck S.B., Flory J.D., Ferrel R.E. et al. Aggression and anger-related traits associated with a polymorphism of the tryptophan hydroxylase gene // *Biol. Psychiat.* – 1998. – Vol. 45. – P. 603-614

21 Walther D., Peter J., Bashammakh S., Hörtnagl H., Voits M., Fink H., Bader M. Synthesis of serotonin by a second tryptophan hydroxylase isoform // *Science*. – 2003. – Vol. 299 (5603). – P. 76. PMID 12511643

22 Canli T., Congdon E., Gutknecht L., Constable R., Lesch K. Amygdala responsiveness is modulated by tryptophan hydroxylase-2 gene variation // *Journal of Neural Transmission*. – 2005. – Vol. 112 (11). – P. 1479–1485. PMID 16245070

23 Delorme R., Durand C., Betancur C., Wagner M., Ruhrmann S., Grabe H., Nygren G., Gillberg C., Leboyer M., Bourgeron T., Courtet P., Jollant F., Buresi C., Aubry J., Baud P., Bondolfi G., Bertschy G., Perroud N., Malafosse A. No human tryptophan hydroxylase-2 gene R441H mutation in a large cohort of psychiatric patients and control subjects // *Biological Psychiatry*. – 2006. – Vol. 60 (2). – P. 202–203. PMID 16581035

#### Т Ұ Ж Ы Р Ы М

**К.З. СӘДУАҚАСОВА<sup>1</sup>, Г.С. СВЯТОВА<sup>2</sup>, Г.М. БЕРЕЗИНА<sup>2</sup>**

<sup>1</sup>С.Ж. Асфендияров атындағы Қазақ Ұлттық медицина университеті, Алматы қ.,

<sup>2</sup>ҚР Денсаулық сақтау және әлеуметтік даму министрлігі акушерлік, гинекология және перинатология ғылыми орталығы, Алматы қ.

#### ҚАЗАҚ ПОПУЛЯЦИЯСЫНДА СУИЦИД ПЕН ДЕПРЕССИЯЛАРДЫҢ ДАМУЫНДАҒЫ ГЕН-КАНДИДАТТАРДЫҢ ГЕНЕТИКАЛЫҚ ПОЛИМОРФИЗМІ

Депрессиялар – психикалық бұзылыстар, ол заманауи қоғамның қоғамдық денсаулық сақтау саласының маңызды про-

блемасы болып табылады, ол бірте-бірте елеулі медициналық әлеуметтік – проблемалардың ішінде аса өзектісі болып отыр, өйткені депрессиялардың ең алдымен суицидтерге байланысы бар. Молекулярлы генетиканың дамуы депрессивті бұзылыстар мен суицидтердің этиопатогенезін түсінуге жақындауға мүмкіндік берді. Маниакальды-депрессивті синдром, депрессия, алкоголизм, өзіне қол салу және обсессивті-компульсивті бұзылыстармен, шизофрения кезіндегі депрессиялармен ассоцирленген бірқатар гендер мен нәруыздардың нейротрансмиссиялануы, оларды түзеуші механизмдер осы зерттеудің нысаны болып табылады.

Депрессивті бұзылыстардың моноаминді теориясын дәлелдеу үшін BDNF және TPH2 гендерінің полиморфизмі зерттелді.

Жинақталған ғылыми деректер көрсеткендей депрессиясы елеулі (MDD) пациенттерде BDNF сарысу деңгейлері аса төмен және BDNF деңгейлері сарысу алдын-ала өңделгенде депрессияның ауырлығымен ассоцирленеді. TPH 2 гені триптофангидроксилазаны кодтайды. Бұл нәруыз маңызды нейромедиатор және гормон-серотонин биосинтезін катализдайды. Бұл гендегі мутациялардың депрессивті бұзылыстар, өзіне қол салу, обсессивті-компульсивті бұзылыс секілді психикалық бұзылыстар мен ауруларға байланысты болуы ықтимал екендігі көрсетілген. BDNF (brain-derived neurotrophic factor) генінің rs 6265 және TPH 2 генінің (tryptophanhydroxylase) rs4570625 полиморфизмінің популяциялық ерекшеліктерін зерттеу мақсатында алғаш рет популяциялық бақылаудағы 304 тұлғаға молекулярлы-генетикалық зерттеу жүргізілген.

Алғаш рет BDNF (brain-derived neurotrophic factor) генінің rs6265 және TPH 2 (tryptophanhydroxylase) генінің rs4570625 полиморфизмінің генотип және аллель жиіліктерінің таралу ерекшеліктері зерттелді, бұл қазақ популяциясында депрессивті бұзылыстардың, суицидальды қылықтың, шизофренияның дамуындағы олардың клиникалық-диагностикалық мәнін айқындау үшін молекулярлы-генетикалық негізді құрып берді, мұның өзі қазақ популяциясының генофондын зерттеуге елеулі үлес қосып отыр.

Бірінші рет қазақ популяциясында анықталған TPH 2 (tryptophanhydroxylase) гені rs4570625 полиморфизмі генотиптері жиіліктерінің таралуының Харди-Вайнберг теңдігінен шынайы айырмашылығы оның табиғи іріктеудегі рөлін одан әрі дәлелдеуді керек етеді.

**Негізгі сөздер:** қазақ популяциясы, депрессия, суицидтер, депрессиялар мен суицидтердің ген-кандидаттары, популяциялық бақылаудағы TPH 2 гені мен BDNF гені генотиптері жиіліктерінің таралуы.

#### SUMMARY

**K.Z. SADUAKASSOVA<sup>1</sup>, G.S. SVYATOVA<sup>2</sup>, G.M. BEREZINA<sup>2</sup>**

<sup>1</sup>Kazakh national medical university n.a. S.D. Asfendiyarov, Almaty c.,

<sup>2</sup>Scientific center of obstetrics, gynecology and perinatology of the MHS D the RK, Almaty c.

#### GENETIC POLYMORPHISM OF CANDIDATE GENES IN DEVELOPMENT OF SUICIDES AND A DEPRESSION IN THE KAZAKH POPULATION

Depressions is an alienation which represents an important problem of public health care in the modern society which gradually come to the forefront among serious medico-social problems as depressions, first of all, are interfaced to suicides. Development of molecular genetics allowed to come nearer to comprehension of an etiopathogenesis of depressive frustration and suicides. Mechanisms of neurotransmission of a number of the genes and proteins producing them, associated with a maniac-depressive syndrome, a depression, an alcoholism, suicides, and obsessive-compulsive frustration, depressions at schizophrenia are object of this research. For the proof of the monoamine theory of depressive frustration, a genetic polymorphism of genes of BDNF and TPH2 was investigat-

ed. The saved-up scientific data showed that the serumal BDNF levels the lowest at patients with a big depression (MDD) and that the BDNF levels in a pretreatment of serum are associated with weight of a depression. The gene of TPH 2 codes a tryptofan hydroxylase. This protein catalyzes a biosynthesis of a serotonin, an important neuromediator and a hormone. It is shown that mutations in this gene can be bound to such alienations and diseases as depressive frustration, suicides and obsessive-compulsive frustration. For the purpose of studying of population features of a polymorphism of rs6265 of a gene of BDNF (brain-derived neurotrophic factor) and rs4570625 of a gene of TPH 2 (tryptophan hydroxylase) molecular and genetic examination of 304 persons of population monitoring is for the first time conducted. Were for the first time features of distribution of genotype frequencies and alleles of a polymorphism of rs6265 of a gene of BDNF (brain-derived neurotrophic factor)

and rs4570625 of a gene of TPH 2 (tryptophan hydroxylase) that created a molecular and genetic basis for determination of their clinicodiagnostic importance in development of depressive frustration, suicide behavior, schizophrenia in the Kazakh population were studied and makes the significant contribution to studying of a gene pool of the Kazakh population. For the first time the reliable difference revealed in the Kazakh population distribution of genotype frequencies of a polymorphism of rs4570625 of a gene of TPH 2 (tryptophan hydroxylase) demands further researches from Hardy-Weinberg's equilibrium, for confirmation of its role in natural selection.

**Key words:** *the Kazakh population, a depression, suicides, genes – candidates of depressions and suicides, distribution of genotype frequencies of a gene of TPH 2 and gene of BDNF in population monitoring.*

---

Для ссылки: Садуакасова К.З., Святова Г.С., Березина Г.М. Генетический полиморфизм генов-кандидатов в развитии суицидов и депрессии в казахской популяции // J. Medicine (Almaty). – 2015. – No 12 (162). – P. 110-116

Статья поступила в редакцию 23.12.2015 г.

Статья принята в печать 25.12.2015 г.