

ОБЗОРНЫЕ
И ТЕОРЕТИЧЕСКИЕ СТАТЬИ

УДК 616.89

ГЕНЕТИКА РАССТРОЙСТВ БИПОЛЯРНОГО СПЕКТРА:
ФОКУС НА СЕМЕЙНЫЕ ИССЛЕДОВАНИЯ С ИСПОЛЬЗОВАНИЕМ
ПОЛНОЭКЗОМНОГО СЕКВЕНИРОВАНИЯ

© 2020 г. Е. Д. Касьянов^{1, *}, Т. В. Меркулова^{2, 3}, А. О. Кибитов^{1, 2}, Г. Э. Мазо¹

¹Национальный медицинский исследовательский центр психиатрии и неврологии
им. В.М. Бехтерева, Санкт-Петербург, 192019 Россия

²Национальный медицинский исследовательский центр психиатрии и наркологии
им. В.П. Сербского, Москва, 119002 Россия

³Первый московский государственный медицинский университет им. И.М. Сеченова, Москва, 119991 Россия

*e-mail: ohkasyan@yandex.ru

Поступила в редакцию 22.07.2019 г.

После доработки 19.09.2019 г.

Принята к публикации 31.10.2019 г.

Семейные, близнецовые исследования, а также исследования приемных детей продемонстрировали, что расстройства биполярного спектра — биполярное аффективное расстройство (БАР) I и II типа, циклотимия — могут иметь семейную природу и агрегироваться среди кровных родственников. Кроме того, у лиц с отягощенным анамнезом по БАР отмечается более ранний манифест, более частое наличие сопутствующей психопатологии и более тяжелое течение основного заболевания. При этом несмотря на высокую наследуемость (до 85%), БАР фенотипически и генетически очень гетерогенно. Современные молекулярно-генетические исследования БАР не продемонстрировали каких-либо убедительных результатов в отношении устойчивых маркеров риска развития данного расстройства. Новым решением может быть комплексный подход с использованием семейного дизайна и методов секвенирования нового поколения. Исследованиям с подобной методологией удалось выявить новые генетические варианты, ассоциированные с БАР, которые участвуют в развитии коры головного мозга, циркадных ритмах и процессах нейротрансмиссии глутамата. Семейный дизайн обеспечивает максимальную вероятность обнаружения специфических генетических маркеров, связанных не только с фенотипом, но и потенциальными семейными формами БАР.

Ключевые слова: биполярное расстройство, депрессия, психиатрическая генетика, семейные исследования, полноэкзомное секвенирование.

DOI: 10.31857/S001667582007005X

Расстройства биполярного спектра (РБС) — циклотимия, а также биполярные аффективные расстройства (БАР) I и II типов — полигенные заболевания мультифакториальной природы, на развитие которых влияют как генетические факторы, так и факторы внешней среды [1, 2]. РБС проявляются нарушением настроения, мышления и поведения, которые характеризуются биполярными фазами — повторяющимися эпизодами депрессии и мании (при БАР I типа) или гипомании (при БАР II типа), однако также нередко наблюдаются и смешанные эпизоды. РБС традиционно классифицируются либо как часть спектра психозов, либо как расстройства настроения (аффективные расстройства) [3]. Распространенность в течение жизни составляет около 2.1% и не различается между мужчинами (2.2%) и женщинами (2.0%) [4].

По данным близнецовых исследований наследуемость БАР составляет до 85% [3], что говорит о высоком генетическом влиянии на риск развития данного расстройства и его прогноз. Вместе с тем надо учитывать и факторы окружающей среды, которые также влияют на манифест и течение БАР. Примерами таких факторов могут быть перинатальные факторы риска, такие как: кесарево сечение [5], гриппозная инфекция у матери [6], курение матери во время беременности [7] и поздний возраст отца [8]. Важное значение имеют психотравмирующие события в детском возрасте [9], а также употребление в подростковом возрасте психоактивных веществ (ПАВ); например, каннабиса или других наркотиков, что может привести к раннему началу БАР и более тяжелому течению [10]. Кроме того, различные соматические (эндокринологические, иммунные или сосудистые) заболевания могут спровоцировать манифест БАР,

так же как и применение лекарственных препаратов (антидепрессантов, кортикостероидов, андрогенов, изониазида и хлорохина) и электросудорожной терапии [3].

Современные молекулярно-генетические исследования достигли определенных успехов в изучении природы БАР. В большей степени это связано с использованием метода полногеномного поиска ассоциаций (англ. genome-wide association studies, GWAS). Так исследования с использованием GWAS, в отличие от работ, сосредоточенных на генах-кандидатах, рассматривали большое количество общих вариантов (однонуклеотидных полиморфизмов) по всему геному, что увеличивало шансы выявления генетических ассоциаций с БАР. К настоящему времени значительные генетические ассоциации по результатам GWAS были обнаружены в 19 хромосомных локусах, многие из которых были воспроизведены в других исследованиях (табл. 1) [72].

Таким образом ассоциированные с БАР гены определяют работу кальциевых каналов, клеточных циклов деления, формирования цитоскелета, а также различных эпигенетических процессов, нейрональной дифференцировки, выстраивания нейрональных связей, регуляции роста нейронов, работу гипоталамо-гипофизарно-надпочечниковой оси и т.д. Несколько генов, включая *TRANK1*, *SACNA1C*, *ANKK3*, *ITIH3-ITIH4*, *ZNF804A* и *NCAN*, были также ассоциированы с шизофренией [12–15].

В дополнение к распространенным генетическим полиморфизмам типа ОНП (однонуклеотидные замены, Single nucleotide polymorphism, SNP), обнаруженным в GWAS, редкие генетические варианты также могут иметь значение для развития РБС, если они имеют высокую пенетрантность (показатель фенотипического проявления аллеля в популяции) и следовательно могут быть связаны с повышенным риском развития данного расстройства. Редкие варианты классифицируются в соответствии с их геномным размером на однонуклеотидные варианты, небольшие вставки и делеции и варианты с большим количеством копий, в том числе копий генов или их участков (Copy number variation, CNV; делеции или дубликации больших последовательностей дезоксирибонуклеиновой кислоты (ДНК) размером от 1 тыс. до нескольких млн пар оснований). Так некоторые исследования показали накопление редких CNV у пациентов с БАР, особенно у пациентов с ранним началом заболевания (от 5 до 18 лет) [16, 17]. Вместе с тем эти результаты не всегда воспроизводились в других исследованиях. Последний метаанализ по данной теме показал связь между тремя CNV и БАР (дубликации в 1q21.1 и 16p11.2 и делеции в 3q29 [18]), все эти ва-

рианты ранее показали ассоциацию с шизофренией.

Однако несмотря на полученные данные, в настоящее время генетические варианты, связанные с РБС, не могут использоваться для прогнозирования индивидуального риска заболевания, его клинического течения или эффективности медикаментозного лечения. Кроме того полигенная природа данных расстройств, а также их гетерогенный фенотип и как следствие трудности в формировании действительно клинически (фенотипически) гомогенных выборок для генетических исследований, делают маловероятным то, что в будущем будет возможно такое прогнозирование [19]. Считается, что такие исследования не позволяют обнаружить большую часть каузальных вариантов, не достигающих статистической значимости либо из-за небольших размеров эффекта, либо из-за незначительной частоты аллелей [20].

Однако результаты исследований классической медицинской генетики – семейные и близнецовые исследования – в области РБС убедительно доказывают высокий вклад генетических факторов в этиологию и патогенез заболевания и формирование риска его развития. Именно эти исследования выявили высокий уровень наследуемости БАР – 85%, максимальный для заболеваний психической сферы [21]. По результатам семейных исследований выявлено и многократно подтверждено накопление РБС в семьях, что приводит к более высокому риску заболевания среди кровных родственников пробанда (пациента с РБС). Семейная отягощенность, как факт выявления в семье случаев одного заболевания/расстройства, является характерной чертой болезни наследственного предрасположения, и РБС в том числе. Для большинства таких заболеваний выявлены и подтверждаются с помощью молекулярно-генетических методов специфические наследственные или семейные формы. Очевидно, что скорее всего существуют и семейные формы большинства психических заболеваний, в том числе аффективных расстройств и в частности РБС [22].

Семейный дизайн (family-based design) является одним из самых популярных в области медицинских генетических исследований и имеет множество уникальных возможностей для изучения риска развития того или иного заболевания. С его помощью возможно снизить генетическую гетерогенность, а изучение семейных рисков может быть очень информативным для прогнозирования риска заболевания человека на основе полигенных и общих внешнесредовых компонентов генетического риска [23]. Однако несмотря на эти сильные стороны, семейный дизайн редко используется в текущих клинических и фундаментальных исследованиях психических расстройств

Таблица 1. Результаты полногеномного поиска ассоциаций среди лиц европейского происхождения с БАР (адаптировано из M. Budde et al. с дополнениями [72])

Ген	Хромосомный локус	Кодируемый белок	Функция, система (по данным GeneCards)	Репликация
<i>PTGFR</i>	1p31.1	Рецептор простагландина F2-альфа (PGF2-альфа)	Механизмы воспаления, регуляция связывания лигандов белковыми рецепторами, сигнальные каскады с участием рецепторов, сопряженных с G-белком	Нет
<i>LMAN2L</i>	2q11.2	Лектин, связывающий маннозу типа 2	Протеин, относящийся к L-типу лектиновой группы мембранных белков типа 1, которые участвуют в механизмах секреции. Связывание маннозы, регулирование удаления гликопротеинов из эндоплазматического ретикулума. Участие в везикулярном транспорте, в транспорте в аппарат Гольджи	Да
<i>TRANK1</i>	3p22.2	Белок, содержащий повторы тетраатрикопептида и анкирина типа 1	Проявляет свойства фермента гидролазы	Да
<i>ADCY2</i>	5p15.31	Аденилатциклаза типа 2	Фермент аденилатциклаза, необходим для синтеза цАМФ. Сигнальный путь тиреотропного гормона, АТФ-сигналинг с помощью P2Y пуринорецептора 12. Процессы гетеродимеризации протеинов, регуляция активности фосфор-кислородной лиазы	Нет
<i>MIR2113</i>	6q16.1	МикроРНК 2113 (продукт гена – РНК)	Пост-транскрипционная регуляция экспрессии генов, влияние на стабильность и трансляцию мРНК. Эпигенетические процессы	Да
<i>POU3F2</i>	6q16.1	Транскрипционный фактор POU3F2	Один из участников POU-III класса нейрональных транскрипционных факторов (регуляция экспрессии генов). Вовлечен в процессы нейрональной дифференцировки, усиливает активацию генов, экспрессия которых регулируется кортикотропин-рилизинг гормоном	Да
<i>SYNE1</i>	6q25.2	Spectrin Repeat Containing Nuclear Envelope Protein 1	Белок ядерной мембраны, выявляется в скелетной и гладкой мускулатуре, в лимфоцитах периферической крови. Механизмы деления клетки (митоз и мейоз)	Да
<i>MAD1L1</i>	7p22.3	Mitotic Arrest Deficient 1 Like 1	Контроль клеточного цикла, деление клетки (митоз)	Нет

Таблица 1. Продолжение

Ген	Хромосомный локус	Кодируемый белок	Функция, система (по данным GeneCards)	Репликация
<i>ELAVL2</i>	9p21.3	ELAV-подобный РНК-связывающий белок 2	Специфичный для нервной системы РНК-связывающий белок. Участие в сплайсинге мРНК и экспрессии генов. Связывание нуклеиновых кислот и мРНК	Нет
<i>ADD3</i>	10q25.1	Аддуцин 3	Мембрано-цитоскелетно-ассоциированный белок, который участвует в формировании спектрин-актиновой сети. Транспорт глюкозы и других сахаров, солей желчных и органических кислот, ионов металла и аминов, активация цАМФ-зависимой протеинкиназы. Связывание актина и кальмодулина	Нет
<i>ANK3</i>	10q21.2	Анкирин G	Анкирины – семейство белков, предположительно связывающих интегральные мембранные белки со спектрин-актиновым цитоскелетом. Игрют ключевые роли в таких процессах, как подвижность, активация, пролиферация клеток, контакт и поддержание специализированных мембранных доменов. Анкирин 3 является иммунологически отличным от других анкиринов. Анкирин 1 и анкирин 2 первоначально были обнаружены в начальном сегменте аксона и в перехватах Ранвье в центральной и периферической нервной системе	Да
<i>TENM4</i>	11q14.1	Тенеуриновый трансмембранный белок 4	Отвечает за выстраивание правильных нейрональных связей во время развития нервной системы	Да
<i>CACNA1C</i>	12p13.33	Потенциал-зависимый кальциевый канал, L-тип, субъединица альфа-1C	Альфа-1 субъединица потенциал-зависимого кальциевого канала. Кальциевые каналы способствуют притоку ионов кальция в клетку при поляризации мембраны. Потенциал-зависимые кальциевые каналы присутствуют в мембране большинства возбудимых клеток и опосредуют приток кальция в ответ на деполяризацию. Они регулируют внутриклеточные процессы, такие как сокращение, секреция, нейротрансмиссия и экспрессия генов	Да

Таблица 1. Продолжение

Ген	Хромосомный локус	Кодируемый белок	Функция, система (по данным GeneCards)	Репликация
<i>RHEBL1</i>	12q13.12	Rheb-подобный белок 1	Связывает ГТФ и проявляет ГТФазную активность. Может активировать NF-κB-опосредованную транскрипцию генов, участие в сигнальном пути АМФ-активированной протеинкиназы	Да
<i>DHH</i>	12q13.12	Dhh-белок ДНН (Desert Hedgehog Signaling Molecule)	Этот ген относится к семейству генов hedgehog, члены которого кодируют сигнальные молекулы, которые играют важную роль в регуляции морфогенеза	Да
<i>DGKH</i>	13q14.11	Фермент диацилглицеролкиназа	Продукт этого гена относится к семейству ферментов диацилглицеролкиназы. Белки этого семейства участвуют в регулировании внутриклеточных концентраций диацилглицерина и фосфатидной кислоты. Играет ключевую роль в стимулировании роста клеток. Активирует сигнальный путь Ras/B-Raf/C-Raf/MEK/ERK, индуцированный эпидермальным фактором роста	Нет
<i>ERBB2</i>	17q12	Erb-B2-рецептор тирозинкиназы 2	Продукт гена относится к семейству рецепторов эпидермального фактора роста рецепторных тирозинкиназ. Участвует в регуляции транскрипции генов. Важная роль в процессах формирования и развития организма	Нет
<i>NCAN</i>	19p13.11	Нейрокан-белок	Нейрокан – протеогликан хондроитинсульфата, который, как полагают, участвует в модуляции клеточной адгезии и миграции клеток. Может модулировать адгезию нейронов и рост нейритов во время развития путем связывания с молекулами адгезии нервных клеток. Важный структурный компонент внеклеточного матрикса	Нет

Таблица 1. Окончание

Ген	Хромосомный локус	Кодируемый белок	Функция, система (по данным GeneCards)	Репликация
<i>TRPC4AP</i>	20q11.2	TRPC4AP – белок транзиторного рецепторного потенциального канала 4	Белок, относящийся к подсемейству OSM9-подобных каналов транзиторного рецепторного потенциала (TRP) в суперсемействе TRP ионных каналов. Кодируемый белок представляет собой Ca ²⁺ -проницаемый неселективный катионный канал, который, как полагают, участвует в регуляции системного осмотического давления. Участвует в регуляции осмотической чувствительности и механочувствительности. Транспорт глюкозы и других сахаров, солей желчных и органических кислот, ионов металла и аминокислот	Нет
<i>ITIH3-ITIH4</i>	3p21.1	Тяжелая H3-цепь интер-альфа-ингибитора трипсина Тяжелая H4-цепь интер-альфа-ингибитора трипсина	Белок острой фазы типа II, участвует в воспалительных реакциях на травму. Может также играть роль в развитии или регенерации печени Может выступать в качестве носителя гиалуронана в сыворотке крови или в качестве связывающего белка между гиалуронаном и другим матричным белком	Да
<i>ZNF804A</i>	2q32.1	Цинк-пальцевый белок 804A	Связывается с атаксином 1. Является фактором транскрипции генов	Да

по причине трудоемкости сбора данных и трудностей в мотивации пациентов и их родственников к участию в таких исследованиях.

Целью настоящего обзора является анализ современных данных в области генетических и клинических исследований РБС на основе семейного дизайна и разработка оптимальных подходов к развитию этого направления в сочетании с современными геномными технологиями.

СЕМЕЙНЫЕ ИССЛЕДОВАНИЯ РАССТРОЙСТВ БИПОЛЯРНОГО СПЕКТРА

Семейные исследования пытаются ответить на вопрос – имеют ли расстройства тенденцию агрегироваться (накапливаться) в семьях? В рамках семейного дизайна как правило сравнивается частота встречаемости расстройства среди родственников первой степени пораженного пробанда с частотой встречаемости заболевания среди родственников незатронутых пробандов, а также частотой в общей популяции. Более высокая частота расстройства среди родственников пораженных пробан-

дов указывает на то, что расстройство может иметь семейный характер. Однако это не обязательно означает, что только гены вовлечены в этиологию и патогенез данного расстройства, т.к. оно может возникать в семьях из-за общих внешних средовых факторов (например чрезмерный стресс, проживание в экологически неблагоприятном районе и др.).

Важное методологическое различие в дизайне семейных исследований, которое нельзя упустить, заключается в том, что во многих работах используется *метод семейной истории*, когда диагнозы родственников пробанда основываются только на его косвенных сообщениях. Метод семейной истории как правило менее чувствителен, чем метод *семейного исследования*, когда диагноз родственникам пробанда выставляется при беседе с врачом. Это связано с тем, что метод семейной истории является наиболее субъективным и может недооценивать распространенность психических расстройств в семьях.

Кроме того, важно учитывать, что семейные исследования, опубликованные до 1960 г., не различали униполярные и биполярные расстройства при изучении рисков аффективных расстройств в семьях. Дополнительные методологические ограничения включали в себя отсутствие контрольных групп, структурированных оценок, стандартизированных диагностических критериев и возрастных коррекций оценок риска. Несмотря на эти недостатки 13 исследований, появившихся до 1960 г., выявили повышенный риск серьезных аффективных расстройств среди родственников пораженных пробандов по сравнению с имеющимися оценками риска аффективных расстройств в общей популяции [24].

Чуть позже E.S. Gershon et al. [25] сообщили о 19-кратном увеличении риска развития БАР (3.8%) и 12.4-кратном увеличении риска развития рекуррентного депрессивного расстройства (РДР) (8.7%) среди родственников первой степени 54-х биполярных пробандов в сравнении с родственниками контрольной группы (0.2%) в израильской выборке. Впоследствии M.T. Tsuang et al. [26] сообщили результаты семейного исследования пробандов с диагнозами шизофрении, БАР, РДР в сравнении с группой контроля. Данное исследование включало многочисленные методологические преимущества, например прямые интервью, а также слепые, структурированные оценки и диагностические процедуры. Ученые выявили почти 18-кратно повышенный риск развития БАР среди родственников биполярных пробандов по сравнению с контролем. Риск БАР также был значительно повышен среди родственников униполярных пробандов (в десять раз) по сравнению с контрольной группой. При этом риск РДР был незначительно повышен у родственников биполярных пробандов (12.4% против 7.5% для контрольной группы) и значительно повышен у родственников униполярных пробандов (15.2% против 7.5%).

Несколько иные результаты были получены в следующем крупном семейном исследовании, проведенном E.S. Gershon et al. [27], которое включало пять групп пробандов с диагнозами: БАР I типа, БАР II типа, шизоаффективное расстройство (ШАР) и РДР в сравнении с контрольной группой. Родственники первой степени пробандов с БАР I типа имели сходные риски как для БАР I типа (4.5%), так и для БАР II типа (4.1%) по сравнению с рисками для контрольной группы 0 и 0.5% соответственно. Родственники пробандов с БАР II типа также имели повышенный риск БАР I типа (2.6%) и БАР II типа (4.5%). Кроме того, родственники биполярных пробандов (I и II типов) также имели повышенные риски РДР (14.0 и 17.3% соответственно) по сравнению с родственниками контрольной группы (5.8%).

С другой стороны, риск БАР не был значительно повышен среди родственников пробандов с РДР. M.M. Weissman и др. [28] также обнаружили более сильную агрегацию БАР I типа среди родственников пробандов с данным расстройством, чем среди пациентов с РДР. Более того, E.S. Gershon et al. [27] также оценили риск аффективных расстройств (включая БАР, РДР и ШАР) среди детей пораженных родителей и обнаружили значительно более высокий риск развития патологии, если у двух родителей имелось аффективное расстройство (74%), чем если бы затронут был только один родитель (27%).

Наконец, эти же авторы сообщают о скорректированных по возрасту рисках заболевания у родственников второй степени (тети, дяди, бабушки и дедушки) пораженных пробандов. Хотя качество данных для родственников второй степени было ниже, чем для родственников первой степени, эти оценки предполагают, что риски сопоставимы с популяционными рисками, то есть, риск БАР I или II типов составляет 0.4–1.1%, а риски РДР среди родственников биполярных пробандов составляет 3.6–5.4%. Отсутствие повышенного риска этих расстройств среди родственников второй степени также наблюдалось в более раннем исследовании E. Smeraldi et al. [29].

В другом крупном исследовании [30] было показано, что родственники пробандов с депрессивным подтипом ШАР имели более высокий уровень частоты шизофрении, чем родственники пробандов с биполярным подтипом ШАР, что указывает на то, что данный подтип может быть ближе к чистому аффективному расстройству, тогда как депрессивный подтип ШАР может быть ближе к шизофрении. В целом эти данные подтверждают широко распространенное различие между биполярными и униполярными аффективными расстройствами и еще раз подчеркивают неоднородность пациентов, диагностируемых в рамках ШАР.

Из полученных результатов вытекает еще один важный вывод – в рамках семейных исследований возможно выяснить, имеется ли перекрытие аффективных (БАР, РДР) и других психических расстройств в семьях [31]. Генетические данные помогли прояснить некоторую размытость границы фенотипа БАР, хотя неясности все еще остаются [32].

КЛИНИЧЕСКИЕ МАРКЕРЫ “СЕМЕЙНЫХ ФОРМ” РАССТРОЙСТВ БИПОЛЯРНОГО СПЕКТРА

Клинические исследования семей с высоким риском развития БАР также подтверждают факт наследуемости клинических признаков заболевания [33]. Еще во второй половине XX в. было по-

казано, что у лиц с семейной отягощенностью по БАР данное расстройство манифестирует в более раннем возрасте (от 5 до 18 лет) в 15 раз чаще, чем у лиц без семейной истории БАР [34] и [35]. Кроме того, имеются данные о том, что БАР, развивающиеся в раннем детстве, может представлять собой отдельную форму “семейного” расстройства, генетически тесно связанную с синдромом дефицита внимания с гиперактивностью (СДВГ) и дезорганизованным расстройством поведения [36].

Более того, семейная история БАР является важным клиническим предиктором вероятного биполярного течения аффективного расстройства у пациента с одним или несколькими депрессивными эпизодами еще до первого эпизода повышенного настроения [33]. Вследствие этого, развитие депрессии в раннем возрасте у пациентов с семейной историей БАР было предложено расценивать как предиктор БАР [37]. Причем у кровных братьев и сестер таких пациентов наблюдался аналогичный возраст манифеста БАР [38].

В целом, БАР с ранним началом может представлять собой более тяжелый подтип с более сильной генетической нагрузкой [39]. В исследовании подростков с БАР М. Strober et al. [40] обнаружили, что пациенты с препубертатным началом заболевания имели худший ответ на лечение литием, и их родственники первой степени имели в четыре раза больший риск (29.4%) манифеста БАР, чем родственники пробандов с БАР подросткового возраста (7.4%). Последние исследования БАР с развитием в подростковом возрасте продемонстрировали также повышенный риск суицида и других коморбидных психических расстройств [41].

Еще одним важным клиническим фактором является более тяжелое течение БАР у пробандов с семейной отягощенностью. Так в группе пациентов с БАР I типа с семейной историей данного расстройства наблюдается более высокая частота эпизодов обоих полюсов и более высокая вероятность госпитализации по сравнению с пациентами без семейного анамнеза БАР [42]. Кроме того, у лиц с семейной историей БАР более высок риск развития БАР с быстрыми циклами – самого неблагоприятного подтипа данного расстройства [43]. Также у лиц с отягощенным анамнезом более высок риск развития панического расстройства, психоза, болезней зависимости от ПАВ и суицида [43], что также говорит о более тяжелом течении данного расстройства и худшем прогнозе. Интересно, что имеются ограниченные данные и о повышенных рисках развития сердечно-сосудистых заболеваний среди пробандов с семейной историей БАР [44], а также у их кровных родственников без симптомов данного расстройства [45].

Попытки выявления семейных подтипов заболевания важны для молекулярно-генетических исследований биполярного расстройства. Так,

учитывая сложность и неоднородность фенотипа БАР, определение более генетически однородных подтипов может значительно повысить возможность обнаружения генетических маркеров для оценки риска данного заболевания [46].

Так при анализе мультиплексных семей (семьи с пораженными одним и тем же заболеванием родственниками) с нарушениями биполярного спектра J.V. Potash et al. [47, 48] обнаружили, что наличие у пробандов в анамнезе БАР с психотическими симптомами (галлюцинациями и бредом) было связано с историей БАР у родственников. Кроме того, БАР с психотическими симптомами само по себе часто встречается в семьях с подобной симптоматикой, что позволяет предположить, что данный фенотип может в некоторой степени иметь свои механизмы наследования, учитывая также тот факт, что психотическая депрессия в молодом возрасте чаще встречается при БАР, чем при РДР [49].

Был также предложен подтип БАР с сопутствующим паническим расстройством. Так данные из независимых семейных выборок позволяют предположить, что риск панического расстройства в семьях с историей БАР является такой же семейной чертой [50]. Авторы другого исследования [51] предполагают, что послеродовые депрессивные или маниакальные/гипоманиакальные эпизоды у матери могут свидетельствовать о повышенном семейном риске БАР.

Рядом авторов предполагается, что уровень и характеристики терапевтического ответа на нормотимические препараты, в частности литий, может послужить маркером для выявления семейных подтипов БАР. Исследования, изучающие взаимосвязь между семейной отягощенностью при БАР и реакцией на литий, дали смешанные результаты, но некоторые из них обнаружили лучший ответ среди пациентов с отягощенным семейным анамнезом [52], в то время как другие не обнаружили существенной или даже обратной зависимости [53].

БЛИЗНЕЦОВЫЕ ИССЛЕДОВАНИЯ РАССТРОЙСТВ БИПОЛЯРНОГО СПЕКТРА

Как мы упоминали в начале статьи, хотя наличие кровных родственников с одним и тем же расстройством в семье подтверждает генетическое влияние на его развитие, семейные исследования, в отличие от близнецовых, не позволяют более точно количественно оценить вклад генетических факторов и отделить их эффекты от возможных влияний среды или смешанных эффектов. Близнецовые исследования, сравнивающие группы моно- и дизиготных пар близнецов могут помочь проанализировать генетический и внешне-средовой вклад. В близнецовых исследованиях как правило сравниваются показатели concor-

дантности (согласованности) расстройства между монозиготными (МЗ) близнецами (генетически идентичны) и дизиготными (ДЗ) близнецами (имеют половину общих генов).

Предполагая, что общие влияния окружающей среды на МЗ близнецов не отличаются от влияния окружающей среды на ДЗ близнецов (допущение равных условий), значительно более высокие уровни конкордантности у МЗ близнецов отражают собственно генетическое влияние. Тем не менее, уровень согласованности у МЗ близнецов, который составляет менее 100%, означает, что факторы окружающей среды все-таки влияют на проявление генетического влияния – фенотип заболевания. Исследования близнецов также могут быть использованы для оценки вклада генетических факторов и факторов окружающей среды в дисперсию подверженности расстройству [54]. При этом стоит понимать, что наследуемость демонстрирует силу генетических влияний для популяции, но не для отдельного человека, и оценки наследуемости могут изменяться в зависимости от изучаемой популяции.

Как и в случае с семейными исследованиями, интерпретация ранних близнецовых исследований БАР осложняется методологическими недостатками (включая отсутствие слепых и структурированных оценок и отсутствие специфичности в диагностических процедурах). Эти ранние исследования были всесторонне рассмотрены М.Т. Tsuang et al. [55], которые суммировали коэффициенты согласованности и по возможности получали оценки наследуемости на основе данных, представленных в этих исследованиях. Поскольку во многих ранних исследованиях не проводилось различий между БАР и РДР, сводные показатели относились к сложному фенотипу аффективных расстройств. Анализируя результаты 11 близнецовых исследований, опубликованных между 1928 и 1986 гг., включающих 195 пар МЗ близнецов и 255 пар ДЗ близнецов, ученые сообщили о наследуемости на уровне 78% (МЗ пары) и 29% (ДЗ пары).

Коррекция модели показала, что наследуемость БАР составляет 79%, а остаточная часть дисперсии (21%) связана с индивидуальной средой [56]. Причем в более поздних исследованиях наследуемость БАР только увеличилась и составила 85%, что гораздо больше шизофрении – 81%, болезни Альцгеймера – 75 и РДР – 37% [21].

Несмотря на различия в методах оценки и диагностики, близнецовые исследования БАР в целом соответствуют друг другу в наблюдении большей согласованности между МЗ близнецами, чем ДЗ близнецами. Это дает убедительные доказательства гипотезы о том, что БАР имеет генетическую природу. Так результаты исследований продемонстрировали, что оценки наследуемости БАР находятся в диапазоне 60–85%, и имеется

мало доказательств того, что общая семейная среда играет значительную роль. Тем не менее оценки наследуемости составляют менее 100%, что свидетельствует о влиянии факторов окружающей среды [31].

ИССЛЕДОВАНИЯ ПРИЕМНЫХ ДЕТЕЙ С РАССТРОЙСТВАМИ БИПОЛЯРНОГО СПЕКТРА

Метод исследования приемных детей может помочь выявить и сравнить генетическое и внешне средовое влияние на развитие БАР, анализируя показатели распространенности расстройства у биологических и приемных родителей. Если гены влияют на риск развития расстройства, биологические (генетически связанные) члены семьи должны быть похожи друг на друга больше, чем приемные родители, не имеющие общих генов с детьми при общих факторах влияния среды [31].

Хотя было проведено немало исследований приемных детей, анализирующих генетическое и внешне средовое влияние на риск формирования аффективного расстройства, только несколько исследований изучали БАР, используя современное определение фенотипа данного расстройства [57, 58]. J. Mendlewicz et al. сравнили показатели заболеваемости у приемных и биологических родителей у 29 биполярных усыновленных детей и у 22 здоровых усыновленных детей. Они также изучили два дополнительных набора контроля: родители 31 биполярного пациента, которые не были усыновлены, и родители 20 человек, которые заразились полиомиелитом в детстве или в подростковом возрасте (последняя группа была предназначена для контроля факторов, связанных с воспитанием ребенка-инвалида). Частота аффективных заболеваний (включая БАР, РДР, ШАР и циклотимические расстройства) была значительно выше у биологических родителей (31%), чем у приемных родителей (12%) биполярных пробандов.

Аналогичные выводы сделаны из датского исследования приемных детей, представленного Р.Н. Wender et al. [58]. Сравнивались показатели заболеваемости у биологических и приемных родителей 71 усыновленного ребенка, которые были госпитализированы с аффективными расстройствами (в том числе 27 с униполярным и 10 с биполярным расстройствами), а также у 71 контрольного приемного ребенка, сопоставимого по возрасту, полу и времени, проведенному с биологической матерью, возрасту при усыновлении и социально-экономическому статусу. Наблюдалась значительно более высокая частота аффективного расстройства (включая БАР и РДР) у биологических родителей больных приемных детей, чем у биологических родственников контрольной группы.

Сегодня принято считать, что показатели функционирования семьи *не влияют* на риск развития БАР, но сказываются на проявлениях самой психопатологии у потомства [59]. Таким образом, какие-либо нарушения в функционировании семьи с отягощенным анамнезом являются вторичными по отношению к БАР и могут рассматриваться в качестве дополнительной цели при проведении психокоррекционных методик или психотерапии.

МОЛЕКУЛЯРНО-ГЕНЕТИЧЕСКИЕ ИССЛЕДОВАНИЯ РАССТРОЙСТВ БИПОЛЯРНОГО СПЕКТРА В РАМКАХ СЕМЕЙНОГО ДИЗАЙНА

Несмотря на значительное количество молекулярно-генетических исследований БАР, пока не продемонстрировано каких-либо убедительных результатов в отношении устойчивых маркеров риска развития данного расстройства [11]. Так кумулятивное воздействие общих аллелей с небольшими эффектами объясняет только около 25–38% фенотипической дисперсии для БАР [60]. Конфликтность результатов генетических исследований может быть связана с относительно небольшими выборками пациентов, этнической стратификацией или сопутствующей патологией.

Другой важной причиной низкого уровня воспроизводимости результатов генетических исследований при БАР, как уже говорилось ранее, может быть гетерогенность “клинического фенотипа”, когда в одну группу сравнения в разных исследованиях могут попадать пациенты с разными клиническими, нейробиологическими и генетическими характеристиками.

Анализ современной литературы показал, что научные работы по БАР, сочетающие семейный дизайн и молекулярно-генетические исследования, встречаются куда реже исследований “случай-контроль”. Однако их результаты очень важны для понимания природы БАР вследствие уникальных преимуществ дизайна и значительного уровня семейной агрегации БАР.

В семейном исследовании БАР [61], в котором изучалось 74 родословных (в общей сложности 411 человек, в том числе 96 пациентов с БАР), был выявлен единственный полиморфный вариант типа ОНП (rs9834970), локализованный на хромосоме 3p22.3 в межгенной области и (насколько это сейчас известно), несвязанный с регуляторными геномными последовательностями. Однако имеется представление, что межгенные области важны для эпигенетических процессов, в частности при формировании специфических конформаций молекулы ДНК в тех или иных эпигенетических процессах [62].

В другом исследовании [63] было изучено 173 триады с БАР I типа, которые были составлены из 522 человек с двумя родителями в 332 ядерных семьях, набранных для генетических исследований педиатрической психопатологии в клинической и исследовательской программе детской психиатрической фармакологии и взрослого СДВГ. В исследовании не удалось идентифицировать связь БАР с известными функциональными полиморфизмами в генах, контролирующими нейромедиаторные системы (аллелем val66 в BDNF, аллелем COMT-I или коротким аллелем 5-HTTLPR).

Как уже говорилось ранее, результаты, проведенных GWAS-исследований, объясняют лишь четверть фенотипической дисперсии для БАР. Таким образом, другая правдоподобная гипотеза заключается в том, что редкие генетические варианты с высокой пенетрантностью могут способствовать риску развития данного расстройства.

Так в одном исследовании была исследована роль редких, несинонимичных и потенциально функциональных вариантов посредством секвенирования целого экзома (белок-кодирующие гены в геноме) у 15 лиц с БАР из двух больших мультиплеменных семей из Кубы [60]. Высокая распространенность БАР в этих родословных делает их многообещающими с точки зрения идентификации вариантов генетического риска с большими величинами эффекта. Секвенирование экзома выявило в общей сложности 17 редких и потенциально повреждающих вариантов в 17 генах (*SERPING1*, *TMEM220*, *ABCA4*, *DNAH7*, *RCCD1*, *EPS8L3*, *OLFML2B*, *CAPN2*, *COL3A1*, *ATR*, *CSNK1G3*, *THYN1*, *MYH7*, *FAM169B*, *ZNF433*, *CRX*, *SELENOO*) (табл. 2). Выявленные варианты были общими для всех исследованных случаев БАР в соответствующих родословных и могут способствовать обнаружению патологически значимых путей и регуляторных сетей. Наиболее многообещающий вариант был обнаружен в гене *SERPING1* (р. L349F), о котором ранее сообщалось, что он является генетическим маркером значительного риска шизофрении. Ген *SERPING1* кодирует белок, называемый С1-ингибитором, который является подтипом сериновой протеазы (серпина). Серпины помогают контролировать несколько типов химических реакций, блокируя активность определенных белков. С1-ингибитор важен для контроля ряда процессов, связанных с функционированием кровеносных сосудов, включая воспаление.

В другом исследовании анализировался экзом у 36 пораженных родственников из восьми мультиплеменных семей, после чего был проведен метаанализ исследований “случай-контроль” (3541 случай БАР) и контрольной группы (4774 человек) [64]. Ученые обнаружили 84 редких (частота <1%) сегрегирующих варианта в 82 генах. Затем, в результате метаанализа исследований “случай-кон-

Таблица 2. Генетические варианты и кодируемые ими белки, выявленные методом секвенирования экзома и продемонстрировавшие ассоциацию с БАП

Ген	Кодируемый белок	Функция, физиологическая система по данным GeneCards
<i>SERPINC1</i>	Serpin Family G Member 1 C1-ингибитор – тип сериновой протеазы (серпина)	Высокогликозилированный плазменный белок, участвующий в регуляции каскада системы комплемента. Участвует в передаче сигналов клеточной адгезии и ответе на повышение Ca ²⁺ в цитозоле тромбоцитов. Влияет на активность ингибитора сериновых эндопептидаз
<i>TMEM220</i>	Трансмембранный протеин 220	Нет данных
<i>ABCA4</i>	Белок-член четвертого подсемейства А (ABC1) АТФ-связывающей кассеты	Мембранный белок, который является членом суперсемейства ABC-транспортёров. ABC-транспортёры транспортируют различные молекулы через внеклеточные и внутриклеточные мембраны. АТФазная активность в сочетании с трансмембранным транспортом веществ
<i>DNAH7</i>	Тяжелые цепи аксонемного динеина 7	Белок – компонент аксонемного динеина. Участие в дыхательной цепи переноса электронов, в синтезе АТФ с помощью хемиосмоса, в продукции тепла при расщеплении белков. Влияет на связывание ионов кальция и на моторную активность микротрубочек
<i>RCCD1</i>	RCC1-домен-содержащий белок 1	Играет роль в процессах регуляции деления клетки, в т.ч. при формировании и развитии организма. Участвует в репрессии сателлитной ДНК с помощью регуляции метилирования H3K36 в центромере вместе с KDM8. Возможно также совместно с KDM8 участвует в формировании веретена деления при митозе и сегрегации хромосом. Играет роль в регулировании деацетилирования альфа-тубулина и стабильности цитоскелетных микротрубочек, тем самым способствуя миграции клеток и TGF-бета-индуцированному переходу эпителия в мезенхиму, предположительно посредством ингибирования KDM8
<i>EPS8L3</i>	Эпидермальный фактор роста рецепторной киназы субстрата 8-подобного белка 3	Белок, связан с субстратом рецептора эпидермального фактора роста. Функция неизвестна
<i>OLFML2B</i>	Ольфактомедин-подобный 2В белок	Белок, содержащий домен ольфактомедина. Большинство белков, содержащих этот домен, являются секретруемыми гликопротеинами. Влияет на связывание внеклеточного матрикса
<i>CAPN2</i>	Кальпаин-2	Кальпаины – не лизосомальные внутриклеточные цистеиновые кальций-зависимые протеазы, разрушение и утилизация белков. Участвует в процессинге белков в эндоплазматическом ретикулуме, экспрессии динорфина. Влияет на связывание ионов кальция и активность пептидаз
<i>COL3A1</i>	Фибриллярный белок альфа-1 цепи коллагена III типа	Белок, про-альфа-1 цепь фибриллярного коллагена III типа. Коллаген III типа встречается в большинстве соединительных тканей наряду с коллагеном I типа. Участвует в развитии коры головного мозга

Таблица 2. Продолжение

Ген	Кодируемый белок	Функция, физиологическая система по данным GeneCards
<i>ATR</i>	Серин/треониновая протеинкиназа ATR	Белок, представляет собой серин/треонин киназу и сенсор повреждения ДНК, активирующий каскады регуляции клеточного цикла при “стрессе” ДНК. Может фосфорилировать и активировать некоторые белки, участвующие в ингибировании репликации ДНК и митоза, способствовать репарации ДНК, рекомбинации и апоптозу. Этот белок важен для поддержания стабильности ломких фрагментов хромосом и дублирования центросом
<i>CSNK1G3</i>	Казеинкиназа 1-гамма 3	Белок, относится к семейству серин/треонин протеинкиназ, которые фосфорилируют казеины и другие кислотные белки. Регулирует быструю глутаматэргическую нейромедиацию. Казеинкиназа I участвует во многих клеточных процессах: в репарации ДНК, делении клеток, локализации ядра и мембранном транспорте
<i>THY1</i>	Ядерный белок тимоцитов 1	Белок связанный с индукцией апоптоза. Специфично связывает 5-гидроксиметилцитозин (5hmC), возможно выступает в качестве его специфичного считывателя
<i>MYH7</i>	Тяжелая цепь 7 миозина	Белок, тяжелая бета-цепь кардиального миозина. Регуляция перестройки цитоскелета, в частности актина
<i>FAM169B</i>	Белок FAM169B	Нет данных Ген, кодирующий белок
<i>ZNF433</i>	Цинкосодержащий пальцевидный белок	Белок, может быть вовлечен в регуляцию транскрипции генов, связывание нуклеиновых кислот
<i>CRX</i>	Транскрипционный фактор (колбочко-палочковый гомеобокс)	Белок – фоторецептор-специфичный транскрипционный фактор, играющий роль в процессе дифференцировки фоторецепторных клеток. Необходим для функционирования фоторецепторов млекопитающих. Активно участвует в регуляции циркадных ритмов
<i>SELENOO</i>	Селепротеин 0	Белок – селенопротеин в митохондриях. Точная функция селенопротеина неизвестна, но считается, что он проявляет окислительно-восстановительные свойства
<i>VWA8</i>	Фактор фон Виллебранда А, содержащий домен белка 8	Белок, проявляет АТФазную активность
<i>RPGRIP1L</i>	Протеинфосфатаза 1, регуляторная субъединица 134	Белок, субъединица протеинфосфатазы. Может локализоваться в центросомах и в реснитчатых клетках. Может быть вовлечен в такие процессы как апоптоз, развитие черепно-лицевой области, формирование конечностей и центральной симметрии (левая-правая ось), биогенез и поддержание органелл

Таблица 2. Продолжение

Ген	Кодируемый белок	Функция, физиологическая система по данным GeneCards
<i>SLC4A1</i>	Транспортер растворенных веществ 1, семейство 4	<p>Белок, выступает в роли транспортера, обеспечивающего анионный обмен через клеточную мембрану, также является структурным белком.</p> <p>Относится к семейству анионитов (ионообменный канал для анионов) и экспрессируется в плазматической мембране эритроцитов, где он функционирует как хлорид/бикарбонат-канал, участвующий в транспорте диоксида углерода из тканей в легкие.</p> <p>Участвует в обмене O₂/CO₂ в эритроцитах, в рециркуляции инсулиновых рецепторов</p>
<i>DAG1</i>	Дистрогликан	<p>Белок – дистрогликан, центральный компонент комплекса дистрофин-гликопротеин, связывающий внеклеточный матрикс и цитоскелет в скелетной мускулатуре. Комплекс дистрогликана участвует в таких процессах как сборка ламинина и базальной мембраны, поддержание стабильности сарколеммы и миелина периферических нервных клеток, выживание и миграция клеток, поляризация эпителия.</p> <p>Альфа-дистрогликан представляет собой внеклеточный периферический гликопротеин, который выступает в качестве рецептора для обоих белков внеклеточного матрикса, содержащих домены ламинина-G. Рецепторы ламинина-2 и агрина находятся в Шванновских клетках</p>
<i>APPL2</i>	Адаптерный протеин, взаимодействующий с фосфотирозином с доменом PH и лейциновой “застежкой” 2	<p>Белок, является одним из двух эффекторов малых ГТФ-аз RAB5A/Rab5, которые участвуют в передаче сигнала. Они связаны с эндосомальными мембранами и могут перемещаться в ядро в ответ на действие эпидермального фактора роста.</p> <p>Многофункциональный адаптерный белок, который связывается с различными мембранными рецепторами, ядерными факторами и сигнальными белками для регуляции таких процессов как: пролиферация клеток, иммунный ответ, эндосомальный транспорт и клеточный метаболизм. Регулирует сигнальный путь, ведущий к пролиферации клеток через взаимодействие с RAB5A и субъединицами комплекса NuRD/MeCP1. Модулирует фагоцитоз, воспалительные и врожденные иммунные ответы. Регулирует сигнальные пути адипонектина, инсулина и адаптивного термогенеза</p>
<i>FRAS1</i>	Белок внеклеточного матрикса FRAS1	Белок внеклеточного матрикса, который предположительно участвует в регуляции адгезии эпидермальной базальной мембраны и в органогенезе в процессе формирования и развития организма

Таблица 2. Продолжение

Ген	Кодируемый белок	Функция, физиологическая система по данным GeneCards
<i>AHNAK</i>	Ядерный белок AHNAK	Большой (700 кДа) структурный белок, состоящий из центрального домена с 128 aa-повторами. Может играть роль в таких процессах, как формирование гематоэнцефалического барьера, регуляция структуры и миграции клеток, регуляция кардиального кальциевого канала и патогенез метастазирование опухоли. Возможно задействован в процессе дифференцировки нейронов
<i>KDM5B</i>	Лизин деметилаза 5B	Белок – лизин-специфическая гистоновая деметилаза, которая относится к семейству гистоновых деметилаз, активных участников эпигенетических процессов. Участвует в репрессии транскрипции или же воздействует на определенные гены-супрессоры опухоли и активируется в определенных раковых клетках. Также может играть роль в поддержании стабильности генома и в репарации ДНК
<i>CCDC109B (MCUB)</i>	Митохондриальный кальциевый унипорт, доминирующая отрицательная бета-субъединица	Белок, регулирует активность митохондриального Ca ⁺⁺ унипорта, тем самым модулируя поступление кальция в митохондрии. Не образует функциональных кальциевых каналов. Митохондриальный кальциевый гомеостаз играет ключевую роль в физиологии клеток и регулирует клеточной биоэнергетику, цитоплазматические кальцевые сигналы и активацию гибели клеток
<i>SLC12A4</i>	Белок-транспортер семейства 12, тип 4	Белок – транспортер семейства SLC12A, обеспечивает взаимосвязанное движение ионов калия и хлора через клеточные мембраны. Транспорт глюкозы и других сахаров, солей желчных и органических кислот, ионов металлов и аминов
<i>DHX38</i>	Пре-мРНК-сплайсинговый фактор АТФ-зависимой РНК-хеликазы PRP16	Белок – участник семейства DEAD/Н-сплайсинговых факторов (модификация РНК). Белки DEAD, характеризующие консервативным мотивом Asp-Glu-Ala-Asp (DEAD), предположительно являются РНК-хеликазами. Они участвуют в ряде важных клеточных процессов, включая изменение вторичной структуры РНК, такие как инициация трансляции, ядерный и митохондриальный сплайсинг, а также сборка рибосом и сплайсосом. Считается, что некоторые белки этого семейства участвуют в эмбриогенезе, сперматогенезе, в процессе роста и деления клеток. Вероятно АТФ-связывающая РНК геликаза участвует в сплайсинге пре-мРНК. Транспорт зрелого транскрипта в цитоплазму, терминация транскрипции РНК-полимеразы II
<i>POSTN</i>	Периостин	Секретируемый белок внеклеточного матрикса, который участвует в развитии и регенерации тканей, включая заживление ран и восстановление желудочков после инфаркта миокарда. Связывается с интегринами для реализации адгезии и миграции эпителиальных клеток

Таблица 2. Продолжение

Ген	Кодируемый белок	Функция, физиологическая система по данным GeneCards
<i>LRP5</i>	Белок, связанный с рецептором липопротеинов низкой плотности 5	Белок – трансмембранный рецептор липопротеинов низкой плотности, который взаимодействует с лигандами в процессе рецепторно-опосредованного эндоцитоза. Также действует как корецептор белков семейства Frizzled, участвующих в передаче сигналов белками Wnt. Этот белок играет ключевую роль в гомеостазе скелета
<i>HYOU1</i>	Белок, активируемый гипоксией-1	Белок, относится к семейству белков теплового шока 70. Важная роль в процессинге белков в эндоплазматическом ретикулуме: формирование третичной структуры белков и их секреция. Поскольку ингибирование белка ассоциировано с ускоренным апоптозом, предполагается, что продукт этого гена играет важную цитопротективную роль в клеточном ответе, вызванном гипоксией. Может выступать в качестве шаперона и участвовать в формировании третичной структуры белков
<i>RBM4B</i>	РНК-связывающий белок 4В	Белок, необходим для трансляционной активации мРНК PER1 в ответ на сигналы циркадных “часов”. Связывается непосредственно с 3'-UTR мРНК PER1 и участвует в регуляции циркадных ритмов
<i>FAM129A</i>	Белок FAM129A	Белок, может играть роль в регуляции р53-опосредованного апоптоза. Регулирует фосфорилирование ряда белков, участвующих в регуляции трансляции, включая EIF2A, EIF4EBP1 и RPS6KB1. Может участвовать в стрессовом ответе эндоплазматического ретикулума
<i>HSP90AA1</i>	Белок теплового шока HSP 90-альфа	Молекулярный шаперон, который способствует созреванию, поддержанию структуры и регуляции специфических белков-мишеней, которые участвуют в контроле клеточного цикла, передаче сигнала и т.д. Вероятно вызывает конформационные изменения в белках, тем самым активируя их. Также играет роль в регуляции механизма транскрипции. HSP90 и его шапероны модулируют транскрипцию по крайней мере на трех разных уровнях. Во-первых они изменяют установленные уровни определенных факторов транскрипции в ответ на различные физиологические сигналы. Во-вторых они модулируют активность некоторых эпигенетических модификаторов таких как деацетилазы гистонов или ДНК-метилтрансферазы, и тем самым реагируют на изменения в окружающей среде. В-третьих они участвуют в удалении гистонов из промоторной области определенных генов тем самым регулируя экспрессию генов
<i>DYDC2</i>	DPY30 домен-содержащий белок 2	Белок, относится к семейству белков, которые содержит домен DPY30. Информации о функции недостаточно
<i>GHITM</i>	Трансмембранный белок, индуцируемый гормоном роста	Белок, необходимый для митохондриальной трубчатой сети и организации крист. Участвует в высвобождении цитохрома С при апоптозе

Таблица 2. Окончание

Ген	Кодируемый белок	Функция, физиологическая система по данным GeneCards
<i>CDHR1</i>	Фоторецептор-специфичный кадгерин	Белок – член семейства кадгеринов – кальций-зависимых молекул клеточной адгезии. Представляет собой фоторецептор-специфический кадгерин, который играет роль в морфогенезе диска внешнего сегмента. Вероятно необходим для структурной целостности внешнего сегмента фоторецепторных клеток
<i>GRID1</i>	Субъединица глутаматного рецептора дельта-1	Продукт этого гена – субъединица рецепторных каналов глутамата. Эти каналы обеспечивают в основном быструю возбуждающую синаптическую передачу в ЦНС и играют ключевую роль в синаптической пластичности. Влияет на активность ионотропных глутаматных рецепторов и на активность внеклеточных глутамат-управляемых ионных каналов
<i>MINPP1</i>	Множественная инозитол-полифосфат-фосфатаза 1	Возможно участвует в развитии костей, в переходе хондроцитов от пролиферации к гипертрофии. Участие в инозитолфосфатной мессенджерной системе, в метаболизме глюкозы. Влияет на фосфатазную активность

троль” было выявлено 19 генов (*VWA8*, *RPGRIP1L*, *SLC4A1*, *DAG1*, *APPL2*, *FRAS1*, *AHNAK*, *KDM5B*, *CCDC109B*, *SLC12A4*, *DHX38*, *POSTN*, *LRP5*, *HYOU1*, *RBM4B*, *FAM129A*, *MLK4*, *POSTN*, *HSP90AA1*) (табл. 2), которые были номинально связаны с БАР.

В другом полноэкзомном исследовании четырех поколений семьи с шестью пораженными родственниками было выявлено пять генов-кандидатов (*DYDC2*, *GHITM*, *CDHR1*, *GRID1*, *MINPP1*) (табл. 2) [65]. Среди этих пяти генов особенно интересен *GRID1* (субъединица глутаматного рецептора Delta-1), о котором ранее сообщалось, что он связан с несколькими психическими расстройствами.

В самом большом на сегодняшний день генетическом исследовании БАР с семейным дизайном было выполнено секвенирование всего генома у 200 человек из 41 семей с БАР. Результаты продемонстрировали доказательства наличия редких вариантов (*ANK3*, *SACNA1B*, *SACNA1C*, *SACNA1D*, *SACNG2*, *SAMK2A*, и *NGF*), связанных с нейромедиаторной системой γ -аминомасляной кислоты (ГАМК) [66], табл. 2.

Таким образом, выявленные в семейных исследованиях методом полноэкзомного секвенирования гены, участвуют во многих базисных процессах клеток, развитии коры головного мозга, циркадных ритмах и в процессах нейротрансмиссии. Стоит также отметить, что приведенные выше генетические варианты, отсутствуют в данных больших GWAS-исследований (табл. 1, 2), что еще раз подчеркивают генетическую гетеро-

генность БАР. Методы секвенирования нового поколения в семейных исследованиях полезны для выявления новых и редких вариантов генов для таких мультифакториальных расстройств как БАР. Результаты исследований предполагают потенциальное фенотипическое бремя редких вариантов генов, менделирующих моногенные заболевания, что указывает на плейотропные эффекты в этиологии мультифакториальных психических расстройств [67].

ОБСУЖДЕНИЕ

В большинстве ранних семейных исследований, рассмотренных в данной статье, изучалась семейная история как биполярного, так и униполярного расстройства – РДР. Семейный риск кроссфенотипа (то есть риск БАР среди родственников униполярных пробандов и риск униполярного расстройства среди родственников биполярных пробандов) говорит о семейно-генетической взаимосвязи между данными расстройствами.

В целом имеющиеся семейные исследования подтверждают выводы о том, что: 1) родственники пробандов с БАР имеют повышенный риск как БАР, так и РДР; 2) родственники пробандов с РДР подвержены повышенному риску РДР, но вероятно не имеют существенно повышенного риска БАР; 3) имеет место генетическое перекрытие между БАР с другими расстройствами, в особенности – расстройствами шизофренического спектра.

Также возможно, что повышенный риск РДР среди родственников пробандов с БАР может быть переоценен, если некоторые родственники с униполярной депрессией на самом деле являются латентными случаями БАР [32]. Известно, что БАР чаще манифестирует депрессивными эпизодами, а проявления биполярности могут быть скрытыми и выявляться на отдаленных этапах течения заболевания.

Границу между ШАР и БАР определить сложнее. Это не удивительно, учитывая, что определение ШАР включает в себя наличие симптомов депрессии и/или мании. До настоящего времени остается актуальной дискуссия о нозологической самостоятельности ШАР и его места в классификации психических заболеваний [68]. Возможно молекулярно-генетические исследования, включающие семейный дизайн, смогут внести определенную и обоснованную ясность в эту проблему. На данном этапе имеющиеся данные доказывают этиологическое перекрытие БАР, особенно с шизоаффективно-биполярным или депрессивным подтипом. В нескольких исследованиях риск БАР среди родственников пробандов с ШАР был сопоставим или выше, чем риск среди пробандов с БАР [69, 70]. С другой стороны, у родственников пробандов с БАР не было обнаружено значительно повышенного риска ШАР [70].

Таким образом, в целом, генетические эпидемиологические исследования показывают, что фенотип БАР является этиологически гетерогенным и что по крайней мере некоторая часть случаев генетически связана с РДР или психотическими расстройствами, особенно с шизоаффективным расстройством. Идентификация определенных генов восприимчивости, выявленных в молекулярно-генетических исследованиях, должна помочь прояснить границы между БАР и другими психическими расстройствами [31].

Семейные и близнецовые исследования предоставили убедительные доказательства того, что наследственные факторы влияют на развитие расстройств настроения, в частности БАР. Помимо обоснования молекулярно-генетических усилий по выявлению генов восприимчивости, эти исследования также имеют отношение к клинической практике. Например обсуждение вклада генетических и биологических факторов риска может быть важным компонентом психообразования с пациентами и их семьями и может преодолеть неправильные представления о причинах БАР. В качестве иллюстрации можно привести тот факт, что хотя БАР может явно агрегироваться в семьях, имеющиеся данные (с учетом малого количества исследований в этой области) не позволяют предположить, что общая семейная среда (например стиль воспитания) играет существенную роль в развитии данного расстройства.

Исследования, документирующие функционирование семьи и наследуемость БАР, также являются актуальными когда у пациентов или их семей возникают вопросы, связанные с генетическим консультированием. Например, у некоторых пациентов, планирующих беременность, могут возникнуть вопросы о рисках развития БАР и других психических расстройств у их детей. Подробное обсуждение вопросов и методов, связанных с генетическим консультированием в психиатрии, выходит за рамки этой статьи, и подробно представлены в недавней работе E.S. Gershon, N. Alliey-Rodriguez, посвященной этой теме [71].

ЗАКЛЮЧЕНИЕ

Семейные исследования расстройств биполярного спектра последовательно продемонстрировали, что данные расстройства могут агрегироваться в семьях. Родственники первой степени пораженных лиц имеют многократно повышенный риск биполярного аффективного расстройства. Близнецовые исследования (и в меньшей степени, исследования с усыновленными детьми) также предоставили доказательства того, что гены вносят значительный вклад в семейную передачу данного расстройства. Биполярное аффективное расстройство, манифестирующие в раннем детстве, по-видимому связано с повышенным семейным риском.

Семейные и близнецовые исследования в целом подтверждают достоверность фенотипа биполярного аффективного расстройства и его отделение от униполярной депрессии — рекуррентного депрессивного расстройства — или психотических расстройств. Тем не менее, данные также свидетельствуют о том, что семейные/генетические детерминанты этих расстройств не совсем различны и/или что они неоднородны, с наличием как отдельных, так и частично совпадающих форм этих фенотипов. В конечном счете молекулярно-генетические исследования помогут выяснить, насколько сильным и насколько изменчивым может быть генетическое влияние на биполярное аффективное расстройство.

Очевидно, что с учетом всех достижений классических исследований с семейным дизайном и выдающихся возможностей современных генетических технологий, в частности полноэкзомного секвенирования нового поколения, наиболее оптимальным подходом может быть комплексный дизайн подобных исследований. Каждый из методов, взятый отдельно, не может дать ожидаемого результата, но корректное сочетание этих методов обеспечивает хорошие шансы уже на этапе планирования исследования. Семейный дизайн обеспечивает максимальную вероятность обна-

ружения специфических генетических маркеров, связанных не только с нозологическим фенотипом (диагноз), но и потенциальными семейными и наследственными формами заболевания, а современные генетические технологии дают возможность реализации такой вероятности — выявления достоверных и воспроизводимых результатов.

Настоящая статья не содержит каких-либо исследований с использованием в качестве объекта животных.

Настоящая статья не содержит каких-либо исследований с участием в качестве объекта людей.

Авторы заявляют, что у них нет конфликта интересов.

СПИСОК ЛИТЕРАТУРЫ

1. *Mühleisen T.W., Leber M., Schulze T.G. et al.* Genome-wide association study reveals two new risk loci for bipolar disorder // *Nat. Commun.* 2014. V. 5. P. 33–39. <https://doi.org/10.1038/ncomms4339>
2. *Lichtenstein P., Yip B.H., Björk C. et al.* Common genetic determinants of schizophrenia and bipolar disorder in Swedish families: A population-based study // *Lancet.* 2009. V. 373. P. 234–239. [https://doi.org/10.1016/S0140-6736\(09\)60072-6](https://doi.org/10.1016/S0140-6736(09)60072-6)
3. *Goodwin F., Jamison K.* Manic-Depressive Illness: Bipolar Disorders and Recurrent Depression. Oxford, USA: Oxford Univ. Press, 2007. 1262 p.
4. *Blanco C., Compton W.M., Saha T.D. et al.* Epidemiology of DSM-5 bipolar I disorder: Results from the national epidemiologic survey on alcohol and related conditions // *III. J. Psychiatr. Res.* 2017. V. 84. P. 310–317. <https://doi.org/10.1016/j.jpsychires.2016.10.003>
5. *Chudal R., Sourander A., Polo-Kantola P. et al.* Perinatal factors and the risk of bipolar disorder in Finland // *J. Affect. Disord.* 2014. V. 155. P. 75–80. <https://doi.org/10.1016/j.jad.2013.10.026>
6. *Parboosing R., Bao Y., Shen L.* Gestational influenza and bipolar disorder in adult offspring // *JAMA Psychiatry.* 2013. V. 70. P. 677–685. <https://doi.org/10.1001/jamapsychiatry.2013.896>
7. *Talati A., Bao Y., Kaufman J. et al.* Maternal smoking during pregnancy and bipolar disorder in offspring // *Am. J. Psychiatry.* 2013. V. 170. P. 1178–1185. <https://doi.org/10.1176/appi.ajp.2013.12121500>
8. *Frans E.M., Sandin S., Reichenberg A. et al.* Advancing paternal age and bipolar disorder // *Arch. Gen. Psychiatry.* 2008. V. 65. P. 1034–1040. <https://doi.org/10.1001/archpsyc.65.9.1034>
9. *Jiménez E., Solé B., Arias B. et al.* Impact of childhood trauma on cognitive profile in bipolar disorder // *Bipolar Disord.* 2017. V. 19. P. 363–374. <https://doi.org/10.1111/bdi.12514>
10. *Tohen M., Greenfield S.F., Weiss R.D.* The effect of comorbid substance use disorders on the course of bipolar disorder: A review // *Harv. Rev. Psychiatry.* 1998. V. 6. P. 133–141.
11. *Vieta E., Berk M., Schulze T.G., Grande I.* Bipolar disorder // *Nat. Rev. Disease Primers* volume. 2018. V. 4. Article number: 18008. <https://doi.org/10.1038/nrdp.2018.8>
12. *Green E.K., Grozeva D., Jones I.* The bipolar disorder risk allele at CACNA1C also confers risk of recurrent major depression and of schizophrenia // *Mol. Psychiatry.* 2010. V. 15. № 10. P. 1016–1022. <https://doi.org/10.1038/mp.2009.49>
13. *Green E.K., Hamshere M., Forty L.* Replication of bipolar disorder susceptibility alleles and identification of two novel genome-wide significant associations in a new bipolar disorder case-control sample // *Mol. Psychiatry.* 2013. V. 18. № 12. P. 1302–1307. <https://doi.org/10.1038/mp.2012.142>
14. Cross-disorder group of the psychiatric genomics consortium. Identification of risk loci with shared effects on five major psychiatric disorders: A genome-wide analysis // *Lancet.* 2013. Apr 20. V. 381. № 9875. P. 1371–1379.
15. *Stahl E., Breen G., Forstner A.J. et al.* Genome-wide association study identifies 30 loci associated with bipolar disorder // *Nat. Genet.* 2019. V. 51. P. 793–803. <https://doi.org/10.1038/s41588-019-0397-8>
16. *Malhotra D., McCarthy S., Michaelson J.J. et al.* High frequencies of de novo CNVs in bipolar disorder and schizophrenia // *Neuron.* 2011. V. 72. P. 951–963. <https://doi.org/10.1016/j.neuron.2011.11.007>
17. *Priebe L., Degenhardt F.A., Herms S. et al.* Genome-wide survey implicates the influence of copy number variants (CNVs) in the development of early-onset bipolar disorder // *Mol. Psychiatry.* 2012. V. 17. P. 421–432. <https://doi.org/10.1038/mp.2011.8>
18. *Green E.K., Rees E., Walters J.T. et al.* Copy number variation in bipolar disorder // *Mol. Psychiatry.* 2016. V. 21. P. 89–93. <https://doi.org/10.1038/mp.2014.174>
19. *Goes F.S.* Genetics of bipolar disorder: recent update and future directions // *Psychiatr. Clin. North Am.* 2016. V. 39. P. 139–155. <https://doi.org/10.1016/j.psc.2015.10.004>
20. *Chatterjee N., Wheeler B., Sampson J.* Projecting the performance of risk prediction based on polygenic analyses of genome-wide association studies // *Nat. Genet.* 2013. V. 45. P. 400–405. <https://doi.org/10.1038/ng.2579>
21. *Bienvenu O.J., Davydov D.S., Kendler K.S.* Psychiatric ‘diseases’ versus behavioral disorders and degree of genetic influence // *Psychol. Med.* 2011. V. 41. № 1. P. 33–40. <https://doi.org/10.1017/S003329171000084X>
22. *Касьянов Е.Д., Мазо Г.Э., Кибитов А.О.* Роль семейных исследований в изучении нейробиологического базиса депрессивных расстройств // *Журн. неврол. и психиатрии им. С.С. Корсакова.* 2019.

- T. 2. C. 70–76.
<https://doi.org/10.17116/jnevro201911902170>
23. *Yalu W., Alexandra B., Qing L.* Risk prediction modeling on family-based sequencing data using a random field method // *Genetics*. 2017. V. 207. № 1. P. 63–73.
<https://doi.org/10.1534/genetics.117.199752>
 24. *Tsuang M.T., Faraone S.V.* The Genetics of Mood Disorders. Baltimore: Johns Hopkins University Press, 1990. P. 31–101.
 25. *Gershon E.S., Mark A., Cohen N.* Transmitted factors in the morbid risk of affective disorders: A controlled study // *J. Psychiatr. Res.* 1975. V. 12. P. 283–299.
<https://doi.org/10.1001/archpsyc.1993.01820230041004>
 26. *Tsuang M.T., Winokur G., Crowe R.R.* Morbidity risks of schizophrenia and affective disorders among first degree relatives of patients with schizophrenia, mania, depression and surgical conditions // *Br. J. Psychiatry*. 1980. V. 137. P. 497–504.
<https://doi.org/10.1192/bjp.137.6.497>
 27. *Gershon E.S., Hamovit J., Guroff J.J.* A family study of schizoaffective, bipolar I, bipolar II, unipolar, and normal control probands // *Arch. Gen. Psychiatry*. 1982. V. 39. P. 1157–1167.
<https://doi.org/10.1001/archpsyc.1982.04290100031006>
 28. *Weissman M.M., Gershon E.S., Kidd K.K.* Psychiatric disorders in the relatives of probands with affective disorders. The Yale University – National Institute of Mental Health Collaborative Study // *Arch. Gen. Psychiatry*. 1984. V. 41. P. 13–21.
<https://doi.org/10.1001/archpsyc.1984.01790120015003>
 29. *Smeraldi E., Negri F., Melica A.M.* A genetic study of affective disorders // *Acta Psychiatr. Scand.* 1977. V. 56. P. 382–398.
 30. *Andreasen N.C., Rice J., Endicott J.* Familial rates of affective disorder. A report from the National Institute of Mental Health Collaborative Study // *Arch. Gen. Psychiatry*. 1987. V. 44. P. 461–469.
<https://doi.org/10.1001/archpsyc.1987.01800170083011>
 31. *Smoller J.W., Finn C.T.* Family, twin, and adoption studies of bipolar disorder // *Am. J. Med. Gen. Part C (Semin. Med. Genet.)*. 2003. V. 123C. P. 48–58.
<https://doi.org/10.1002/ajmg.c.20013>
 32. *Blacker D., Lavori P.W., Faraone S.V., Tsuang M.T.* Unipolar relatives in bipolar pedigrees: Are they bipolar? // *Psychiatry Genet.* 1993. V. 3. P. 40–51.
<https://doi.org/10.1002/ajmg.1320480405>
 33. *Craddock N., Sklar P.* Genetics of bipolar disorder // *Lancet*. 2013. V. 381. P. 1654–1662.
[https://doi.org/10.1016/S0140-6736\(13\)60855-7](https://doi.org/10.1016/S0140-6736(13)60855-7)
 34. *Mendlewicz J., Fieve R.R., Stallone F., Fleiss J.L.* Genetic history as a predictor of lithium response in manic-depressive illness // *Lancet*. 1972. V. 1. P. 599–600.
[https://doi.org/10.1016/s0140-6736\(72\)90402-3](https://doi.org/10.1016/s0140-6736(72)90402-3)
 35. *Pavuluri M.N., Henry D.B., Nadimpalli S.S.* Biological risk factors in pediatric bipolar disorder // *Biol. Psychiatry*. 2006. V. 60. P. 936–941.
<https://doi.org/10.1016/j.biopsych.2006.04.002>
 36. *Todd R.D.* Genetics of early onset bipolar affective disorder: are we making progress? // *Curr. Psychiatry Rep.* 2002. V. 4. P. 141–145.
 37. *Thase M.E.* Bipolar depression: Diagnostic and treatment considerations // *Dev. Psychopathol.* 2006. V. 18. P. 1213–1230.
<https://doi.org/10.1017/S0954579406060585>
 38. *O'Mahony E., Corvin A., O'Connell R.* Sibling pairs with affective disorders: Resemblance of demographic and clinical features // *Psychol. Med.* 2002. V. 32. P. 55–61.
 39. *Schurhoff F., Bellivier F., Jouvent R.* Early and late onset bipolar disorders: Two different forms of manic-depressive illness? // *J. Affect Disord.* 2000. V. 58. P. 215–221.
 40. *Strober M., Morrell W., Burroughs J.* A family study of bipolar I disorder in adolescence. Early onset of symptoms linked to increased familial loading and lithium resistance // *J. Affect Disord.* 1998. V. 15. P. 255–268.
 41. *Vaudreuil C.A.H., Faraone S.V., Di Salvo M. et al.* The morbidity of subthreshold pediatric bipolar disorder: A systematic literature review and meta-analysis // *Bipolar Disord.* 2018. P. 1–12.
<https://doi.org/10.1111/bdi.12734>
 42. *Mrad A., Mechri A., Rouissi, K.* Clinical characteristics of bipolar I patients according to their family history of affective disorders // *Encephale*. 2007. V. 33. P. 762–767.
 43. *Saunders E.H., Scott L.J., McInnis M.G., Burmeister M.* Familiality and diagnostic patterns of subphenotypes in the National Institutes of Mental Health bipolar sample // *Am. J. Med. Genet. B Neuropsychiatr. Genet.* 2008. V. 147B. P. 18–26.
<https://doi.org/10.1002/ajmg.b.30558>
 44. *Toma S., Fiksenbaum L., Omrin D., Goldstein B.I.* Elevated familial cardiovascular burden among adolescents with familial bipolar disorder // *Front. Psychiatry*. 2019. V. 10. P. 8.
<https://doi.org/10.3389/fpsy.2019.00008>
 45. *Coello K., Kjaerstad H.L., Stanislaus S.* Thirty-year cardiovascular risk score in patients with newly diagnosed bipolar disorder and their unaffected first-degree relatives // *Australian & New Zealand J. Psychiatry*. 2018. V. 53(7). P. 651–662.
<https://doi.org/10.1177/0004867418815987>
 46. *Rotondo A., Mazzanti C., Dell'Osso L.* Catechol omethyltransferase, serotonin transporter, and tryptophan hydroxylase gene polymorphisms in bipolar disorder patients with and without comorbid panic disorder // *Am. J. Psychiatry*. 2002. V. 159. P. 23–29.
<https://doi.org/10.1176/appi.ajp.159.1.23>
 47. *Potash J.B., Willour V.L., Chiu Y.F.* The familial aggregation of psychotic symptoms in bipolar disorder pedigrees // *Am. J. Psychiatry*. 2001. V. 158. P. 1258–1264.
<https://doi.org/10.1176/appi.ajp.158.8.1258>
 48. *Potash J.B., Chiu Y.F., Mackinnon D.* Familial aggregation of psychotic symptoms in a replication set of 69 bipolar disorder pedigrees // *Am. J. Med. Genet.* 2003.

- V. 116B. P. 90–97.
<https://doi.org/10.1002/ajmg.b.10761>
49. *Bowden C.L.* Strategies to reduce misdiagnosis of bipolar depression // *Psychiatry Serv.* 2001. V. 52. № 1. P. 51–55.
<https://doi.org/10.1176/appi.ps.52.1.51>
 50. *MacKinnon D.F., Zandi P.P., Cooper J.* Comorbid bipolar disorder and panic disorder in families with a high prevalence of bipolar disorder // *Am. J. Psychiatry.* 2002. V. 159. P. 30–35.
<https://doi.org/10.1176/appi.ajp.159.1.30>
 51. *Jones I., Craddock N.* Do puerperal psychotic episodes identify a more familial subtype of bipolar disorder? Results from a family history study // *Psychiatry Genet.* 2002. V. 12. P. 177–180.
 52. *Grof P., Alda M., Grof E.* Lithium response and genetics of affective disorders // *J. Affect Disord.* 1994. V. 32. P. 85–95.
 53. *Coryell W., Akiskal H., Leon A.C.* Family history and symptom levels during treatment for bipolar I affective disorder // *Biol. Psychiatry.* 2000. V. 47. P. 1034–1042.
 54. *Kendler K.S.* Twin studies of psychiatric illness: An update // *Arch. Gen. Psychiatry.* 2001. V. 58. P. 1005–1014.
<https://doi.org/10.1001/archpsyc.58.11.1005>
 55. *Tsuang M.T., Faraone S.V.* The Genetics of Mood Disorders. Baltimore: Johns Hopkins University Press, 1990. P. 31–101.
 56. *Kendler K.S., Pedersen N.L., Neale M.C., Mathe A.A.* A pilot Swedish twin study of affective illness including hospital- and populationascertained subsamples: Results of model fitting // *Behav. Genet.* 1995. V. 25. P. 217–232.
 57. *Mendlewicz J., Rainer J.* Adoption study supporting genetic transmission in manicdepressive illness // *Nature.* 1977. V. 268. P. 326–329.
<https://doi.org/10.1038/268327a0>
 58. *Wender P.H., Kety S.S., Rosenthal D.* Psychiatric disorders in the biological and adoptive families of adopted individuals with affective disorders // *Arch. Gen. Psychiatry.* 1986. V. 43. P. 923–929.
<https://doi.org/10.1001/archpsyc.1986.01800100013003>
 59. *Lau P., Hawes D., Hunt C.* Family environment and psychopathology in offspring of parents with bipolar disorder // *J. Aff. Disorders.* 2018. V. 226. P. 12–20.
<https://doi.org/10.1016/j.jad.2017.09.010>
 60. *Maaser A., Forstner A.J., Strohmaier J.* Exome sequencing in large, multiplex bipolar disorder families from Cuba // *PLoS One.* 2018. V. 13. № 10. P. 1–17.

pone.0205895
<https://doi.org/10.1371/journal>
 61. *Secolin R., Banzato C.E., Oliveira M.C. et al.* Family-based association study for bipolar affective disorder // *Psychiatry Genet.* 2010. V. 20. № 3. P. 126–129.
<https://doi.org/10.1097/YPG.0b013e32833a2050>
 62. *Batista L., Bourachot B., Mateescu B.* Regulation of miR-200c/141 expression by intergenic DNA-looping and transcriptional read-through // *Nat. Commun.* 2016. V. 4; 7:8959. P. 1–17.
<https://doi.org/10.1038/ncomms9959>
 63. *Mick E., Wozniak J., Wilens T.E. et al.* Family-based association study of the BDNF, COMT and serotonin transporter genes and DSM-IV bipolar-I disorder in children // *BMC Psychiatry.* 2009. V. 4. № 9. P. 2.
<https://doi.org/10.1186/1471-244X-9-2>
 64. *Goes F.S., Pirooznia M., Parla J.S.* Exome sequencing of familial bipolar disorder // *JAMA Psychiatry.* 2016. V. 73. № 6. P. 590–597.
<https://doi.org/10.1001/jamapsychiatry.2016.0251>
 65. *Zhang T., Hou L., Chen D.T.* Exome sequencing of a large family identifies potential candidate genes contributing risk to bipolar disorder // *Gene.* 2017. V. 645. P. 119–123.
<https://doi.org/10.1016/j.gene.2017.12.025>
 66. *Ament S.A., Szelingner S., Glusman G.* Rare variants in neuronal excitability genes influence risk for bipolar disorder // *PNAS U.S.A.* 2015. V. 17. № 112(11). P. 3576–3581.
<https://doi.org/10.1073/pnas.1424958112>
 67. *Ganesh S., Ahmed P.H., Nadella R.K.* Exome sequencing in families with severe mental illness identifies novel and rare variants in genes implicated in Mendelian neuropsychiatric syndromes // *Psychiatry and Clinic. Neurosciences.* 2018. V. 73. P. 11–19.
<https://doi.org/10.1111/pcn.12788>
 68. *Wilson J.E., Nian H., Heckers S.* The schizoaffective disorder diagnosis: A conundrum in the clinical setting // *Eur. Arch. Psychiatry Clin. Neurosci.* 2014. V. 264. № 1. P. 29–34.
<https://doi.org/10.1007/s00406-013-0410-7>
 69. *Andreasen N.C., Rice J., Endicott J.* Familial rates of affective disorder. A report from the National Institute of Mental Health Collaborative Study // *Arch. Gen. Psychiatry.* 1987. V. 44. P. 461–469.
<https://doi.org/10.1001/archpsyc.1987.01800170083011>
 70. *Maier W., Lichtermann D., Minges J.* Continuity and discontinuity of affective disorders and schizophrenia. Results of a controlled family study // *Arch. Gen. Psychiatry.* 1993. V. 50. P. 871–883.
<https://doi.org/10.1001/archpsyc.1993.01820230041004>
 71. *Gershon E.S., Alliey-Rodriguez N.* New ethical issues for genetic counseling in common mental disorders // *Am. J. Psychiatry.* 2013. V. 170. № 9. P. 968–976.
<https://doi.org/10.1176/appi.ajp.2013.12121558>
 72. *Budde M., Forstner A.J., Adorjan K. M. et al.* Genetics of bipolar disorder // *Nervenarzt.* 2017. V. 88. P. 755–759.
<https://doi.org/10.1007/s00115-017-0336-9>

Genetics of Bipolar Spectrum Disorders: Focus on Family Studies Using Whole Exome Sequencing

E. D. Kasyanov^{a,*}, T. V. Merkulova^{b,c}, A. O. Kibitov^{a,b}, and G. E. Mazo^a

^a*Bekhterev National Medical Research Center for Psychiatry and Neurology, Saint Petersburg, 192019 Russia*

^b*Serbsky National Medical Research Center on Psychiatry and Addictions, Moscow, 119002 Russia*

^c*Sechenov First Moscow State Medical University (Sechenov University), Moscow, 119991 Russia*

*e-mail: ohkasyan@yandex.ru

Family, twin, adoption studies showed that bipolar spectrum disorder – bipolar disorder (BD) types 1 and 2, cyclothymic disorder – may have a family nature and aggregate among relatives. Moreover, in persons with a history of BD, an earlier manifestation, a more frequent presence of concomitant psychopathology, and a more severe course of disease are noted. At the same time, despite the high inheritability (up to 85%), BD is phenotypically and genetically very heterogeneous. Modern molecular genetic studies of BD have not shown any convincing results with respect to robust markers of the risk of this disorder. A new solution can be an integrated approach using family design and sequencing methods of the new generation. Studies with a similar methodology have been able to identify new genetic variants associated with BD, which are involved in the development of the cerebral cortex, circadian rhythms, and the processes of glutamate neurotransmission. The family design provides the maximum likelihood of detecting specific genetic markers associated not only with the phenotype but also with potential family forms of BD.

Keywords: bipolar disorder, depression, psychiatric genetics, family studies, whole exome sequencing.