

УДК 616.575:616.89-056

## АССОЦИАЦИЯ ПОЛИМОРФИЗМА ГЕНОВ *TRH1* И *TRH2* С РИСКОМ РАЗВИТИЯ ПСИХОНЕВРОЛОГИЧЕСКИХ РАССТРОЙСТВ

© 2021 г. П. В. Москалева<sup>а, б</sup>, Н. А. Шнайдер<sup>а, б</sup>, Д. В. Дмитренко<sup>б</sup>, О. С. Шилкина<sup>б</sup>, Н. Г. Незнанов<sup>а</sup>, Р. Ф. Насырова<sup>а, \*</sup>

<sup>а</sup>ФГБУ “Национальный медицинский исследовательский центр психиатрии и неврологии им. В.М. Бехтерева” Минздрава России, Санкт-Петербург, 192019 Россия

<sup>б</sup>ФГБОУ ВО “Красноярский государственный медицинский университет им. проф. В.Ф. Войно-Ясенецкого” Минздрава России, Красноярск, 660022 Россия

\* E-mail: nreginaf77@gmail.com

Поступила в редакцию 22.02.2020 г.

После доработки 15.08.2020 г.

Принята к публикации 02.11.2020 г.

Вопрос участия нарушений обмена мелатонина и его предшественников (триптофана и серотонина) в развитии психоневрологических расстройств активно обсуждается в последнее время. Мелатонинергическая и серотонинергическая система играют важную роль в патогенетических звеньях развития данных расстройств, при этом особое значение имеет генетическая предрасположенность к нарушениям на различных этапах обмена выше указанных нейротрансмиттеров (от синтеза до выведения). Настоящий обзор посвящен первому этапу обмена мелатонина – его синтезу, а именно первой из каскада реакций, являющейся ключевой и лимитирующей в образовании его предшественника серотонина. В организме человека идентифицировано два типа триптофангидроксилазы, катализирующей этот процесс. Ферменты кодируются, соответственно, генами *TRH1* и *TRH2*. В течение последних лет результаты проведенных ассоциативных молекулярно-генетических исследований демонстрируют связь носительства ряда ОНП генов *TRH1* и *TRH2* с риском развития шизофрении, биполярно-аффективных расстройств, тревожно-депрессивных расстройств, обсессивно-компульсивных расстройств, синдрома дефицита внимания с гиперактивностью и эпилепсии. Однако результаты ряда проведенных работ противоречивы, что можно объяснить различным дизайном исследований, небольшим объемом выборок большинства из них, а также различными социо-географическими характеристиками (раса, этнос, национальность). Учет генетически детерминированных нарушений первого этапа синтеза мелатонина в реальной клинической практике может помочь найти новые подходы к патогенетическому и болезнь-модифицирующему лечению, что соответствует современным позициям персонализированной медицины.

**Ключевые слова:** мелатонин, серотонин, триптофан, синтез, центральная нервная система, триптофангидроксилаза, ген, *TRH1*, *TRH2*, однонуклеотидный полиморфизм, шизофрения, биполярное аффективное расстройство, обсессивно-компульсивное расстройство, эпилепсия, депрессия, тревога, синдром дефицита внимания с гиперактивностью

DOI: 10.31857/S0301179821020077

### ИНТЕРЕС И ИСТОРИЯ ИЗУЧЕНИЯ ОБМЕНА МЕЛАТОНИНА

Мелатонин – это гормон, наиболее известный как регулятор ритмов сна и бодрствования и главный субстрат, синтезируемый эпифизом в темное время суток. Однако история открытия мелатонина связана с некоторыми другими его свойствами. В начале XX века С. McCord and F. Allen

обратили внимание на вещество, выделяемое бычьими эпифизами и способное эффективно обесцвечивать кожу лягушки, сокращая количество темных эпидермальных меланофоров [42]. В 1958 г. в Йельском университете (США) дерматолог А. Lerner, занимавшийся витилиго, описал структуру этого вещества и дал ему название – “мелатонин” [39]. И только в середине 70-х годов XX века Н. Lynch и его команда продемонстрировали

**Сокращения:** англоязычные: ЕС (англ.) – enzyme classification (классификация ферментов), GWAS (англ.) – genome-wide association studies (полногеномный поиск ассоциаций); русскоязычные: ОНП – однонуклеотидный полиморфизм, ЦНС – центральная нервная система, ОШ – отношение шансов, ДИ – доверительный интервал, БАП – биполярное аффективное расстройство, БДР – большое депрессивное расстройство, ОКР – обсессивно-компульсивных расстройств, СДВГ – синдром дефицита внимания с гиперактивностью, СВСЭ – синдром внезапной смерти при эпилепсии.

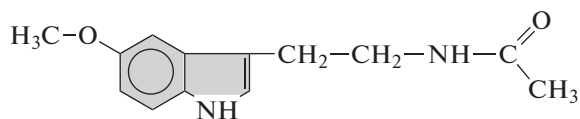


Рис. 1. Химическая формула мелатонина.

влияние мелатонина на циркадные ритмы сна и бодрствования [40]. В настоящее время известно, что мелатонин представляет собой N- ацетил-5-метокситриптамин  $C_{13}H_{16}N_2O_2$  (рис. 1).

Интерес к изучению обмена мелатонина, в целом, и его синтеза, в частности, растет в последние годы. В научной литературе появляется все больше исследований, связывающих генетически обусловленные изменения и особенности обмена и синтеза мелатонина и его предшественников (триптофана и серотонина) с различными заболеваниями, особенно с патологиями центральной нервной системы (ЦНС).

Целью настоящего обзора явился анализ отечественных и зарубежных публикаций, отражающих результаты ассоциативных молекулярно-генетических исследований роли однонуклеотидных вариантов генов *TRH1* и *TRH2*, участвующих в первом этапе синтеза мелатонина и в патогенезе социально значимых психоневрологических расстройств у человека.

Нами был проведен поиск доступных полнотекстовых статей в отечественной (ELibrary.ru) и зарубежных (Web of Science, Scopus, Clinical Case, PubMed) базах данных, а также электронных ресурсах (SNPedia, GeneCard, OMIM, BioGPS) по ключевым словам: мелатонин, серотонин, триптофан, синтез, центральная нервная система, триптофангидроксилаза, ген, *TRH1*, *TRH2*, однонуклеотидный полиморфизм (ОНП), шизофрения, биполярно-аффективное расстройство, эпилепсия, депрессия, тревога, синдром дефицита внимания с гиперактивностью (СДВГ); melatonin, serotonin, tryptophan, synthesis, central nervous system, tryptophan hydroxylase, gene, *TRH1*, *TRH2*, single nucleotide polymorphism (SNP), schizophrenia, bipolar-affective disorder, epilepsy, depression, anxiety, attention deficit hyperactivity disorder (ADHD). Глубина поиска составила 15 лет (2003–2018 гг.). Всего найдено 168 статей, цели настоящего исследования соответствовали – 53.

## СИНТЕЗ МЕЛАТОНИНА

В настоящее время выделяют 6 основных этапов обмена мелатонина в организме человека (рис. 2).

Синтез мелатонина в организме человека происходит, в основном, в темное время суток. Дневная концентрация мелатонина в крови человека



Рис. 2. Схема обмена мелатонина.

(8–10 пг/мл) примерно в 20 раз ниже ночной. Пик синтеза мелатонина приходится на 02:00 ч по местному солнечному времени, когда его концентрация достигает 170–200 пг/мл [7]. Однако, значения нормы варьируются в широком диапазоне в зависимости от возраста человека. С периода новорожденности до 3-х месячного возраста концентрация мелатонина в крови незначительна [11], но к 1–3 годам жизни ребенка в норме уровень мелатонина в крови достигает максимальных значений (до 325 пг/мл в ночное время). В последующие годы уровень мелатонина в крови постепенно снижается, при этом у пожилых людей наблюдается значительное снижение – до 20% от нормы и ниже к 60 годам [51].

Этапы синтеза мелатонина (рис. 3) происходят, в основном, в ЦНС (в пинеалоцитах эпифиза [21, 34, 47], серотонинергических ядрах шва [50, 57]) и фоторецепторах сетчатки глаз [21, 34]. В последнее время в литературе появляются данные и о периферическом синтезе мелатонина: в клетках иммунной системы (тучных клетках [33], макрофагах [45], Т-лимфоцитах [35, 48]) и клетках желудочно-кишечного тракта (бета-клетки островков Лангерганса поджелудочной железы, энтерохромаффинные клетки желудка, толстой, двенадцатиперстной, прямой и тонкой кишок [22], нейроны межмышечного Ауэрбахова сплетения кишечника [20]). Локальная мелатонинергическая система есть также в коже человека [7].

На первом этапе синтеза мелатонина происходит гидроксирование его предшественника – триптофана (незаменимой аминокислоты) – под действием фермента триптофангидроксилазы (триптофан-5-монооксигеназа, *TRON*, EC 1.14.16.4), в результате чего в соединение триптофана вводится гидроксильная группа и образуется 5-гидроксириптофан. Триптофангидроксилаза является ключевым ферментом биосинтеза серотонина, который затем трансформируется в мелатонин, катализирующим первую и лимитирующую стадию биосинтеза данных нейротрансмиттеров (рис. 3).

Идентифицировано два гена (*TRH1* и *TRH2*), кодирующих две изоформы триптофангидроксилазы: триптофангидроксилаза-1 и триптофангид-

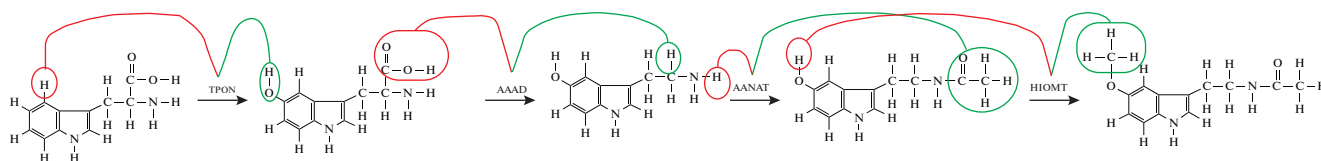


Рис. 3. Синтез мелатонина в эпифизе.

роксилаза-2 соответственно. Триптофангидроксилаза-1 клонирована и секвенирована в 1988 г. Finocchiaro и соавт. [24], распространена в организме человека достаточно широко, экспрессируется преимущественно в периферических тканях, но именно эта изоформа экспрессируется в эпифизе человека. Фермент триптофангидроксилаза-2 открыт в 2003 г. Walther и соавт. [57], а ген, который кодирует эту изоформу, идентифицирован в 2004 г. Zhang и соавт. [62]. Важно отметить, что триптофангидроксилаза-2 продуцируется преимущественно, в ЦНС (рис. 4).

Ген *TRPH1* локализован на хромосоме 11p15.1 (рис. 5а) [24, 27], а ген *TRPH2* – на хромосоме 12q21.1 (рис. 5б) [57, 62].

В течение последнего десятилетия результаты проведенных ассоциативных молекулярно-генетических исследований демонстрируют связь носительства ряда однонуклеотидных вариантов генов *TRPH1* и *TRPH2* с риском развития шизофрении, биполярно-аффективных расстройств (БАР), тревожно-депрессивных расстройств, обсессивно-компульсивных расстройств (ОКР), синдрома дефицита внимания с гиперактивностью (СДВГ) и эпилепсии.

**ОНП ГЕНОВ, КОДИРУЮЩИХ ТРИПТОФАНГИДРОКСИЛАЗУ, КАК ГЕНЕТИЧЕСКИЕ ПРЕДИКТОРЫ РАЗВИТИЯ ПСИХОНЕВРОЛОГИЧЕСКИХ РАССТРОЙСТВ**

*Ассоциация ОНП гена TRPH1 с психоневрологическими расстройствами*

Наибольшее число исследований, которые были посвящены изучению ассоциации носительства ОНП гена *TRPH1*, проведены в области психиатрии. Так, показана ассоциация rs211105, rs1800532 и rs7933505 с риском развития шизофрении [67]. В последнее время относительно шизофрении выдвинута и постулируется гипотеза “распространенная болезнь – редкие аллели”, то есть шизофрения – генетически высоко гетерогенное психическое расстройство, и предрасполагающие мутации являются специфичными и даже индивидуальными для отдельных пациентов или семей. Течение болезни обусловлено комбинацией эффектов множества ОНП, каждый из которых по отдельности мало влияет на риск воз-

никновения расстройства [41]. Однако, Allen и соавт. провели мета-анализ исследований, включающий 829 пациентов с шизофренией и 1268 здоровых добровольцев, и показали, с высокой степенью статистической значимости, что носительство аллели А rs1800532 гена *TRPH1* связано с риском развития шизофрении (отношение шансов (ОШ): 1.31; 95% доверительный интервал (ДИ): 1.15–1.51;  $p < 0.00003$ ) [10]. В то же время, Shiroiwa и соавт. не смогли воспроизвести ассоциацию ОНП rs1800532 гена *TRPH1* с шизофренией в японской популяции и, придя к выводу, что изучаемый ОНП не способствуют генетической предрасположенности к шизофрении у японцев, продолжили исследования на вновь идентифицированном гене *TRPH2*, который экспрессируется в ЦНС более широко, чем ген *TRPH1* [55]. На примере двух этнических групп (русских и татар) жителей республики Башкортостан, включающих 198 больных параноидной шизофренией и 192 здоровых добровольца, Галактионова и соавт. показали статистически значимую неблагоприятную прогностическую роль гомозиготного генотипа АА (rs1800532) гена *TRPH1* в отношении риска развития шизофрении [1]. Кроме того авторами показаны межэтнические различия в специфичности генетических факторов чувстви-

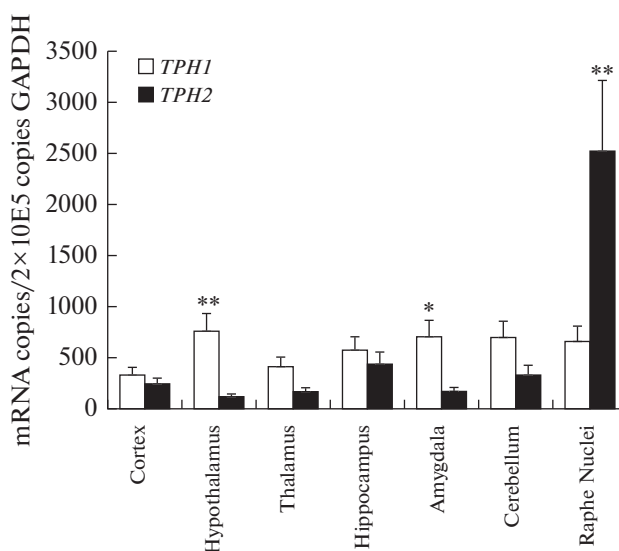


Рис. 4. Сравнение уровня экспрессии генов *TRPH1* и *TRPH2* в областях ЦНС (кроме эпифиза) [65].

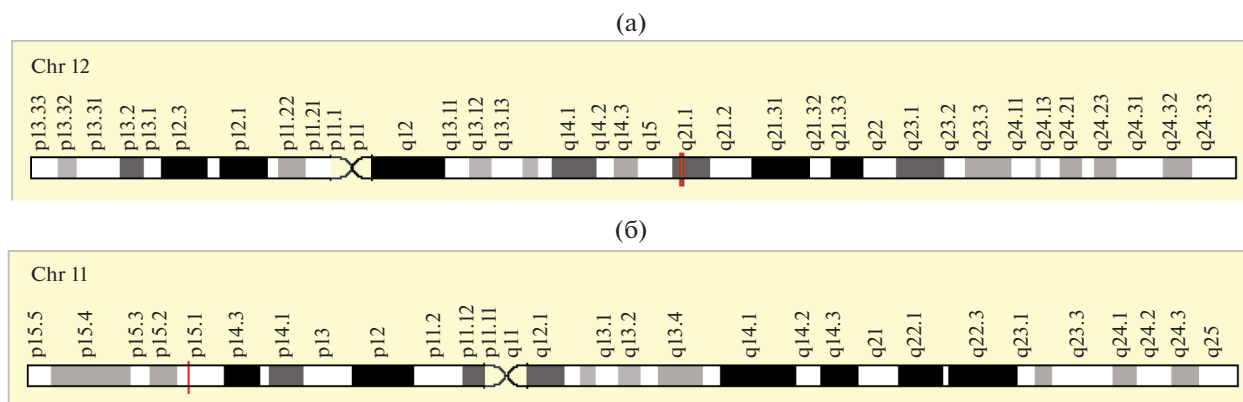


Рис. 5. Локализация генов *TRH1* (а) и *TRH2* (б) [66].

тельности к терапии шизофрении галоперидолом у носителей этого ОНП [2].

Исследования ассоциации ОНП гена *TRH1* с риском развития БАР показали неблагоприятную прогностическую роль rs180053. Так, Bellivier и соавт. сообщили, что этот ОНП является значимым фактором риска развития БАР во французской популяции [13]. Однако, Lai и соавт., проанализировав 10 ОНП гена *TRH1*, включая rs180053, а также rs211105, rs210897, не обнаружили их ассоциации с БАР в тайваньской популяции, объяснив полученный результат тем, что *TRH1* экспрессируется в большей степени на периферии, и, соответственно, рекомендовали активизировать ассоциативные молекулярно-генетические исследования риска развития БАР с носительством ОНП гена *TRH2* [38].

Так как серотонин (предшественник мелатонина) называют “гормоном хорошего настроения” и “гормоном счастья” [61], многие группы исследователей пытались связать ключевой фермент его синтеза – триптофангидроксилазу – с риском развития депрессии. Gizatullin и соавт. в поисках единичных маркеров и гаплотипов, связывающих ген *TRH1* и депрессию, сравнили 228 пациентов с большим депрессивным расстройством (БДР) (Diagnostic and Statistical Manual of mental disorders fifth edition – DSM-5), что эквивалентно диагнозу депрессивный эпизод тяжелой степени (Международная классификация болезней 10-го пересмотра – МКБ-10), и 253 здоровых добровольца. Авторы показали, что только один ОНП (rs1799913) статистически значимо связан с БДР ( $p = 0.0013$ ) у шведов, и пришли к выводу, что наиболее распространенные (мажорные) полиморфные аллельные варианты гена *TRH1*, по-видимому, не приводят к увеличению риска развития заболевания, в то время как некоторые из менее частых (минорных) аллельных вариантов могут способствовать генетической предрасположенности к БДР и определяют его тяжесть. Самая

сильная ассоциация БДР была продемонстрирована с 2-ОНП гаплотипом rs1799913 (аллель С) и rs7933505 (аллель А),  $p < 0.00005$  [27]. Впоследствии III и соавт., рассматривая в рамках своего проекта отдельные ОНП генов, связанных с серотониновой системой, включая rs1800532 гена *TRH1*, не обнаружили его связи с БДР в финской популяции [32]. Wang и соавт., напротив, получили статистически значимые различия по частоте носительства аллели А (rs1800532) между 105 здоровыми добровольцами и 115 пациентами с БДР в тайваньской популяции ( $p = 0.025$ ) [58]. Goenjian и соавт., рассматривая ОНП rs2108977, не показали существенной тенденции к его ассоциации с проявлением депрессивных симптомов в американской популяции ( $p = 0.08$ ) [28], однако Ching-López и соавт. в рамках комплексного исследования, включая ОНП rs623580, показали тенденцию к ассоциации данного ОНП и БДР ( $p = 0.026$ ) в испанской популяции, которая нивелировалась после статистической коррекции [17].

В настоящее время также активно изучается ассоциация риска агрессивного поведения у человека с медиаторными системами. Показана роль генетики серотонинергической и дофаминергической систем: генетически детерминированное повышение активности серотонинергической системы ведет к снижению уровня агрессии, в то время как генетически детерминированная активация катехоламинергических систем, наоборот, ее стимулирует [44]. Наиболее изученным в отношении агрессивности у человека является ОНП rs1800532 гена *TRH1*, ассоциированный со снижением уровня его экспрессии в ЦНС, поскольку ген локализован в сайте связывания с транскрипционным фактором GATA. Однако данные противоречивы: Veden и соавт. показали ассоциацию аллели А и гомозиготного генотипа АА с аутоагрессией [4, 12], а Koh и соавт. продемонстрировали влияние носительства генотипа СС на повышение показателей по шкалам общей

и вербальной агрессии у лиц с депрессивным расстройством [4, 36].

Изучена роль ОНП гена *TPH1* в развитии СДВГ у детей в рамках крупномасштабного Международного проекта по генетике СДВГ (International Multi-centre ADHD Gene project – Международный мультицентровой генетический проект по синдрому дефицита внимания с гиперактивностью), однако, статистически значимых ассоциаций не выявлено [15].

Vuchanan и соавт. показали, что серотонинергические нейроны могут оказывать антиконвульсантный эффект и снижать риск синдрома внезапной смерти при эпилепсии (СВСЭ), который является наиболее частой причиной смерти пациентов с рефрактерной эпилепсией [16]. При этом, согласно существующим гипотезам СВСЭ, ведущими причинами смерти являются не судороги сами по себе, а апное и нарушения сердечного ритма в постприступном периоде [9]. В связи с этим в последние годы изучается роль компенсаторной регуляции обмена серотонина, дофамина и норадреналина в экстрацеребральных тканях, включая кровь, печень и желудочно-кишечный тракт, где также синтезируется серотонин из его предшественника триптофана посредством нейрональной изоформы триптофангидроксилазы 1 типа, кодируемой геном *TPH1* [57, 64]. С одной стороны, на животных моделях и на больных с эпилепсией показано, что серотонин может играть роль антиконвульсанта [31]. С другой стороны, уровень серотонина снижается после судорог у животных моделей [23], а редукция серотонина у человека после судорожных припадков приводит, в свою очередь, к постприступной респираторной супрессии, что повышает риск СВСЭ [47]. Учитывая выше изложенное, в эпилептологии важно выделить пациентов с исходным генетически детерминированным снижением синтеза предшественника мелатонина (серотонина) как в ЦНС, так и в периферических тканях, в группу риска по развитию СВСЭ. Однако ассоциативные генетические исследования роли ОНП гена *TPH1* в научной литературе малочисленны, и в основном проводятся в области фармакогенетики селективных ингибиторов обратного захвата серотонина [5, 52].

#### *Ассоциация ОНП гена *TPH2* с психоневрологическими расстройствами*

Большой интерес представляют исследования, демонстрирующие ассоциацию носительства ОНП rs17110563 и rs11178997 [67] гена *TPH2* с риском развития БАР. Так, Van Den Bogaert и соавт. в исследовании, включающем 182 пациента с БАР и 364 здоровых добровольца, показали статистически значимый результат для ОНП rs4131348 ( $p = 0.004$ ) и для 4-ОНП гаплотипа (rs11178997,

rs10748185, rs2129575, rs1843809,  $p = 0.002$ ) в шведской популяции [56]. На примере популяций русских и немцев (883 пациента с БАР и 1300 здоровых добровольцев) провели исследование Cichon и соавт. и опубликовали следующие результаты: статистически значимо ассоциирован с БАР был минорный ОНП rs17110563, кодирующий замену аминокислоты пролин (аллель С) на серин (аллель Т) в позиции 206 фермента триптофангидроксилазы-2 ( $p = 0.0024$ ; ОШ: 4.8; 95% ДИ: 1.6–14.8), а также ряд минорных аллелей 3-ОНП гаплотипа, включающего rs11178997, rs11178998 и rs7954758 ( $p = 0.00073$ , ОШ: 1.5; 95% ДИ: 1.2–1.9) [19]. Спустя год, Grigoriu-Serbanescu и соавт. повторили исследование в румынской популяции (198 пациентов с БАР и 180 здоровых добровольцев), но не получили значимой ассоциации для данного гаплотипа (rs11178997, rs11178998 и rs7954758), а минорный аллель ОНП rs17110563 был обнаружен только у одного пациента и не встретился в группе контроля [29], что может быть обусловлено небольшим объемом выборки.

Исследование ассоциации носительства ОНП гена *TPH2* с риском развития депрессии проведено Zhang и соавт. у 366 американцев (331 европейского, 28 африканского, 6 азиатского и 1 латиноамериканского происхождения). В рамках этого проекта обследовано 87 пациентов с униполярным депрессивным расстройством и 60 с БДР, а также 219 здоровых добровольцев. Авторы продемонстрировали ассоциацию возникновения депрессии и ОНП rs120074175 (R441N), приводящего к замене аминокислот аргинин (аллель G) на гистамин (аллель A) в позиции 1463 триптофангидроксилазы-2. Данная мутация, согласно полученным данным, приводит к снижению синтеза серотонина на 80%, и была выявлена у 9 пациентов против 3 в контрольной группе [63], но обращает на себя внимание малая и этнически/расово неоднородная выборка пациентов, что не позволяет экстраполировать полученные результаты на американскую популяцию в целом. Так, Garrigouk и соавт. не смогли подтвердить прогностически неблагоприятную роль мутации R441N гена *TPH2* в развитии депрессии, проанализировав 182 пациента с БДР и 186 здоровых добровольцев в США [26]. Изучение функциональных эффектов rs17110563 и rs120074175 гена *TPH2* свидетельствовало о сниженной термической стабильности и растворимости мутантного изофермента – триптофангидроксилазы-2 [19, 43], что может лежать в основе сниженной продукции 5-гидроксириптофана и, как следствие, низкого уровня серотонина и мелатонина в ЦНС и быть частью патофизиологического процесса развития БДР.

Исследования ассоциации ОНП гена *TPH2* с обсессивно-компульсивным расстройством (ОКР) не многочисленны. Нами найдена работа Mössner и соавт., посвященная изучению роли двух ОНП



(rs4570625 и rs4565946) гена *TPH2* у 71 подростка с ОКР и обоих их родителей в немецкой популяции. Авторы показали, что гаплотип GC статистически значимо ассоциирован с ранним дебютом ОКР (29 пациентов с отягощенным анамнезом, против 15 — с неотягощенным,  $p = 0.035$ ), а также, что аллель C (rs4565946) встречается чаще у пациентов с ОКР, чем аллель T, по сравнению с группой контроля. Риск ОКР у подростков был выше при гомозиготном генотипе CC (rs4565946) относительно гомозиготного генотипа TT (ОШ: 2.58; 95% ДИ: 0.98–6.82) [46].

Chi и соавт., проведя исследование ассоциации вышеуказанных ОНП (rs4570625, rs4565946) с тревожным расстройством на примере 112 взрослых пациентов с постинсультной тревогой и 246 здоровых добровольцев в китайской популяции, продемонстрировали статистически значимое повышение риска развития постинсультной тревоги с носительством аллели G по ОНП rs4570625 (ОШ: 1.374; 95% ДИ: 1.001–1.887,  $p = 0.049$ ). В то время как по ОНП rs4565946 статистически значимых различий в носительстве генотипов и частот аллелей в основной и контрольной группах не обнаружено. Однако анализ гаплотипов показал повышение риска постинсультной тревоги при носительстве гаплотипа GC (частота носительства у пациентов составила 29.8% против 18.5% в группе контроля,  $p < 0.01$  (ОШ: 1.89; 95% ДИ: 1.31–2.73,  $\chi^2 = 11.87$ ). [18]. Следует отметить, что Gutknecht и соавт. ранее получили аналогичные подтвержденные и статистически значимые результаты, но для аллели T среди европейцев. Они обследовали 420 пациентов с тревожным расстройством и 336 здоровых добровольцев в немецкой популяции [30]. Различную прогностическую роль аллелей G и T (rs4570625) в китайской и немецкой популяциях можно объяснить принадлежностью пациентов к различным расовым и этническим группам и различиями дрейфа генов. Furmark и соавт. подошли к проблеме ассоциации развития тревожных расстройств и носительства рассматриваемого ОНП гена *TPH2* с обратной стороны. Они обследовали 108 пациентов с социальным тревожным расстройством в шведской популяции на носительство аллелей G и T (rs4570625) и их ответ на прием плацебо. Авторы получили следующие результаты: гомозиготный генотип GG был ассоциирован с купированием тревоги на фоне плацебо-терапии [25], что может отражать прогностическую роль носительства гомозиготного генотипа GG в развитии тревоги.

В рамках существующих генетических теорий агрессивного поведения, в которых главная роль отводится нарушениям нейромедиаторного обмена в ЦНС, в последние годы инициировано несколько исследований, включая международные проекты с использованием методологии полногеномного анализа ассоциаций (GWAS), связываю-

щие агрессивность с большим количеством ОНП генов, кодирующих компоненты различных медиаторных систем [4]. Но идентификация этих генов затруднена, так как каждый из ранее изученных ОНП приносит лишь небольшой вклад (1–2%) в развитие фенотипа агрессивного поведения у человека [6]. Наиболее широко исследуемым ОНП гена *TPH2*, ассоциированным с агрессивным поведением, является rs4570625, который приводит к замене  $-703 G > T$  и определяет снижение транскрипционной активности гена. Однако результаты ассоциативных исследований аллелей данного локуса в отношении агрессивности неоднозначны. Так, Уооп и соавт. не нашли ассоциаций носительства аллели T данного ОНП с агрессивным поведением [60], в то время как Laas и соавт. сообщили об обратном результате [37]. Это может быть обусловлено различиями в дизайне проведенных исследований, в подходах к формированию объема выборок, а также этногеографическими и социально-экономическими факторами, психологическим статусом и половой принадлежностью индивидов [6].

Непсихотические психические расстройства часто сопровождают эпилепсию. Vragatti J. и соавт. изучили ассоциацию ОНП гена *TPH2* и предрасположенность к таким коморбидным состояниям при височной эпилепсии. На выборке из 163 пациентов с височной эпилепсией была показана статистически значимая ассоциация носительства минорной аллели T по ОНП rs4570625 (ОШ: 6.28; 95% ДИ: 1.27–17.54,  $p = 0.02$ ) и минорной аллели A по ОНП rs17110747 (ОШ: 20.33; 95% ДИ: 1.60–258.46,  $p = 0.02$ ). Кроме того, авторы показали, что при носительстве первого из выше указанных ОНП (аллель T) статистически значимо выше риск развития коморбидных психических расстройств, независимо от пола больных эпилепсией, а при носительстве второго ОНП (аллель A) — выше риск злоупотребления алкоголем у мужчин, страдающих эпилепсией [14]. Чукановой и соавт. показана неблагоприятная прогностическая роль развития топирамат-индуцированных тревожно-депрессивных расстройств, суицидальных мыслей и галлюцинаций на фоне монотерапии фокальных и генерализованных форм эпилепсии у взрослых русских пациентов, являющихся гомозиготными носителями мажорной аллели G (rs4570625) гена *TPH2* [8].

Противоречивы результаты ассоциативных исследований ОНП rs4570625 и rs11178997 среди больных с шизофренией. Так, Yi и соавт. обследовали 509 пациентов с параноидной шизофренией и 510 здоровых добровольцев в китайской популяции. В поисках ассоциаций между развитием расстройства и носительством ОНП гена *TPH2*, авторы показали, что по отдельным изученным ОНП статистически значимых различий нет, но частота носительства 5-ОНП гаплотипа

(rs4448731T-rs6582071A-rs7963803A-rs4570625T-rs11178997A) была статистически значительно выше среди пациентов с параноидной шизофренией по сравнению с контрольной группой ( $p = 0.003$ , ОШ: 1.49; 95% ДИ: 1.15–1.95) [59]. Serretti и соавт. включили в свое исследование 221 пациента с шизофренией и 170 здоровых добровольцев в итальянской популяции и исследовали частоты носительства 6 ОНП гена *TRH2*, включая rs4570625, но ни один из исследованных ОНП не продемонстрировал значимой ассоциации с расстройством [53]. Различную прогностическую роль изученных ОНП в китайской и итальянской популяциях можно объяснить принадлежностью пациентов к различным расовым и этническим группам и различиями дрейфа генов.

СДВГ является достаточно распространенным психоневрологическим расстройством детского возраста, сохраняющимся, в большинстве случаев, во взрослой жизни. Sheenan и соавт. сообщили о трех ОНП в гене *TRH2*: мажорной аллели Т (rs1843809), мажорной аллели С (rs1386493) и мажорной аллели А (rs1386497). Авторы показали ассоциацию СДВГ с первыми двумя из этих ОНП. Отношение шансов для этих ОНП превышало 0.8. Однако анализ гаплотипов не дал дополнительных доказательств найденной ассоциации [54]. Используя методологию GWAS, Brookes и соавт. изучили ассоциацию СДВГ у детей с 1038 ОНП 51-го гена-кандидата для подтверждения старых и выявления новых генетических факторов риска, включая ген *TRH2*. Было проведено исследование на выборке, включающей 776 семейных случаев СДВГ комбинированного типа у детей, в рамках Международного мультицентрового генетического проекта по СДВГ (International Multi-centre ADHD Gene project), объединяющего 12 медицинских исследовательских центров из 8 стран: Бельгии, Германии, Голландии, Ирландии, Израиля, Испании, Швейцарии и Великобритании. Авторами показан высокий кумулятивный риск СДВГ у носителей 40 изученных ОНП гена *TRH2*. Однако носительство какого-либо одного из изученных ОНП не было ассоциировано с риском СДВГ у европейцев [13, 5].

### ЗАКЛЮЧЕНИЕ

Проведенный критический анализ доступной отечественной и зарубежной литературы свидетельствует о несомненном научном и клиническом интересе к изучению прогностической роли носительства широкого круга ОНП генов *TRH1* и *TRH2*, кодирующих ключевые изоферменты первого этапа синтеза мелатонина и его предшественника (серотонина) в ЦНС (триптофангидроксилазу-1 и триптофангидроксилазу-2) в развитии социально-значимых психоневрологических расстройств у детей и взрослых. Однако результаты

ряда ранее проведенных работ противоречивы, что можно объяснить различным дизайном исследований, небольшим объемом выборок большинства из них, а также различными социогеографическими характеристиками (раса, этнос, национальность). В Российской Федерации исследования не многочисленны, проводятся локально, крупных популяционных исследований нами не найдено. Однако учет генетически детерминированных нарушений первого этапа синтеза мелатонина в реальной клинической практике может помочь найти новые подходы к патогенетическому и болезнь-модифицирующему лечению психоневрологических расстройств у детей и взрослых с позиции бурно развивающейся отрасли медицинской науки – персонализированной медицины.

### СПИСОК ЛИТЕРАТУРЫ

1. Галактионова Д.Ю., Гареева А.Э., Хуснутдинова Э.К., Наседкина Т.В. Ассоциация полиморфных маркеров генов SLC18A1, TRH1 и RELN с риском развития параноидной формы шизофрении. // Молекулярная биология. 2014. Т. 48. № 4. С. 629.
2. Гареева А.Э., Киняшева К.О., Галактионова Д.Ю., Сабиров Э.Т., Валинуров Р.Г., Чудинов А.В., Заседателев А.С., Наседкина Т.В., Хуснутдинова Э.К. Полиморфизм генов нейромедиаторных систем мозга: поиск фармакогенетических маркеров эффективности галоперидола у русских и татар. // Молекулярная биология. 2015. Т. 49. № 6. С. 959.
3. Горбунова В.Н., Вахарловский В.Г. Наследственная предрасположенность к синдрому дефицита внимания/гиперактивности у детей // Нейрохирургия и неврология детского возраста. 2010. № 1(23). С. 47–53.
4. Давыдова Ю.Д., Литвинов С.С., Еникеева Р.Ф., Малых С.Б., Хуснутдинова Э.К. Современные представления о генетике агрессивного поведения // Вавиловский журнал генетики и селекции. 2018. Т. 22. № 6. С. 716–725.
5. Иващенко Д.В., Сосин Д.Н., Кирничная К.А., Еришов Е.Е., Иванов М.В., Тараскина А.Е., Аточин Д.Н., Насырова Р.Ф., Незнанов Н.Г. Центральные и периферические механизмы реализации антипсихотик-индуцированного набора веса // Обзорение психиатрии и медицинской психологии им. В.М. Бехтерева. 2015. № 1. С. 3–10.
6. Казанцева А.В., Хуснутдинова Э.К. Гены vs Среда, или что управляет нашим поведением. Уфа: РИЦ БашГУ, 2017. 186 с.
7. Наумов А.В., Коных Е.А. Мелатонин: медико-биологические функции // Проблемы здоровья и экологии. 2011. № 3(29). С. 132–136.
8. Чуканова А.С., Тушканов М.А., Барский В.И., Граждан И.К., Крикова Е.В., Аксенова М.Г., Бурд С.Г., Гусев Е.И. Анализ связи полиморфизмов генов SERT и TRH2 с побочными эффектами на фоне терапии тирамином с учетом гендерных особенностей // Эпилепсия и пароксизмальные состояния. 2011. Т. 3. № 2. С. 45–54.

9. Шнайдер Н.А. Некоторые аспекты синдрома внезапной смерти при эпилепсии // Современные технологии в медицине. 2010. № 5. С. 55–59.
10. Allen N.C., Bagade S., McQueen M.B., Ioannidis J.P.A., Kavvoura F.K., Khoury M.J., Tanzi R.E., Bertram L. Systematic meta-analyses and field synopsis of genetic association studies in schizophrenia: the SzGene database // Nature Genet. 2008. V. 40. P. 827–834.
11. Ardura J., Gutierrez R., Andres J., Agapito T. Emergence and evolution of the circadian rhythm of melatonin in children // Horm. Res. 2003. V. 59. № 2. P. 66–72.
12. Beden O., Senol E., Atay S., Ak H., Altintoprak A.E., Kiyanc G.S., Petin B., Yaman U., Aydin H.H. TPH1 A218 allele is associated with suicidal behavior in Turkish population // Leg. Med. (Tokyo). 2016. № 21. P. 15–18.
13. Bellivier F., Leboyer M., Courtet P., Buresi C., Beaufile B., Samolyk D., Allilaire J., Feingold J., Mallet J., Malafosse A. Association between the tryptophan hydroxylase gene and manic-depressive illness // Arch. Gen. Psychiatry. 1998. V. 55. P. 33–37.
14. Bragatti J.A., Bandeira I.C., de Carvalho A.M., Abujamra A.L., Leistner-Segal S., Bianchin M.M. Tryptophan hydroxylase 2 (TPH2) gene polymorphisms and psychiatric comorbidities in temporal lobe epilepsy // Epilepsy Behav. 2014. № 32. P. 59–63.
15. Brookes K., Xu X., Chen W., Zhou K., Neale B., Lowe N., Anney R., Franke B., Gill M., Ebstein R., Buitelaar J., Sham P., Campbell D., Knight J., Andreou P., Altink M., Arnold R., Boer F., Buschgens C., Butler L., Christiansen H., Feldman L., Fleischman K., Fliers E., Howe-Forbes R., Goldfarb A., Heise A., Gabriëls I., Korn-Lubetzki I., Johansson L., Marco R., Medad S., Minderaa R., Mulas F., Müller U., Mulligan A., Rabin K., Rommelse N., Sethna V., Sorohan J., Uebel H., Psychogiou L., Weeks A., Barrett R., Craig I., Banaschewski T., Sonuga-Barke E., Eisenberg J., Kuntsi J., Manor I., McGuffin P., Miranda A., Oades R.D., Plomin R., Roeyers H., Rothenberger A., Sergeant J., Steinhausen H.C., Taylor E., Thompson M., Faraone S.V., Asherson P. The analysis of 51 genes in DSM-IV combined type attention deficit hyperactivity disorder: association signals in DRD4, DAT1 and 16 other genes // Mol. Psychiatry. 2006. № 11(10). P. 934–953.
16. Buchanan G.F., Murray N.M., Hajek M.A., Richerson G.B. Serotonin neurones have anti-convulsant effects and reduce seizure-induced mortality. // J. Physiol. 2014. V. 1. № 592(19) : 4395–4410. doi: . Epub 2014 Aug 8. PubMed PMID: 25107926; PubMed Central PMCID: PMC4215784. <https://doi.org/10.1113/jphysiol.2014.277574>
17. Ching-López A., Cervilla J., Rivera M., Molina E., McKeeney K., Ruiz-Perez I., Rodríguez-Barranco M., Gutiérrez B. Epidemiological support for genetic variability at hypothalamic-pituitary-adrenal axis and serotonergic system as risk factors for major depression // Neuropsychiatr. Dis. Treat. 2015. V. 22. № 11. P. 2743–2754.
18. Chi S., Teng L., Song J.H., Zhou C., Pan W.H., Zhao R.L., Zhang C. Tryptophan hydroxylase 2 gene polymorphisms and poststroke anxiety disorders // J. Affect Disord. 2013. V. 10. № 144(1–2). P. 179–82.
19. Cichon S., Winge I., Mattheisen M., Georgi A., Karpushova A., Freudenberg J., Freudenberg-Hua Y., Babadjanova G., Van Den Bogaert A., Abramova L.I., Kapiletti S., Knappskog P.M., McKinney J., Maier W., Jamra R.A., Schulze T.G., Schumacher J., Propping P., Rietschel M., Haavik J., Nöthen M.M. Brain-specific tryptophan hydroxylase 2 (TPH2): a functional Pro206Ser substitution and variation in the 5'-region are associated with bipolar affective disorder // Hum. Mol. Genet. 2008. V. 1. № 17(1). P. 87–97.
20. Cote F., Thevenot E., Fligny C., Fromes Y., Darmon M., Ripoché M.A., Bayard E., Hanoun N., Saurini F., Lechat P. Disruption of the nonneuronal tph1 gene demonstrates the importance of peripheral serotonin in cardiac function // Proc. Natl. Acad. Sci. USA. 2003. V. 100. P. 13525–13530.
21. Donohue S.J., Roseboom P.H., Illnerova H., Weller J.L., Klein D.C. Human hydroxyindole-O-methyltransferase: presence of LINE-1 fragment in a cDNA clone and pineal mRNA // DNA Cell Biol. 1993. № 12. P. 715–727.
22. Fagerberg L., Hallström B.M., Oksvold P., Kampf C., Djureinovic D., Odeberg J., Habuka M., Tahmasebpoor S., Danielsson A., Edlund K., Asplund A., Sjöstedt E., Lundberg E., Szgyarto C.A., Skogs M., Takanen J.O., Berling H., Tegel H., Mulder J., Nilsson P., Schwenk J.M., Lindskog C., Danielsson F., Mardinglu A., Sivertsson A., von Feilitzen K., Forsberg M., Zwaalen M., Olsson I., Navani S., Huss M., Nielsen J., Ponten F., Uhlén M. Analysis of the human tissue-specific expression by genome-wide integration of transcriptomics and antibody-based proteomics // Mol. Cell Proteomics. 2014. V. 13. № 2. P. 397–406.
23. Ferraz A.C., Anselmo-Franci J.A., Perosa S.R., de Castro-Neto E.F., Bellissimo M.I., de Oliveira B.H., Cavaleiro E.A., Naffah-Mazzacoratti Mda G., Da Cunha C. Amino acid and monoamine alterations in the cerebral cortex and hippocampus of mice submitted to ricinine-induced seizures // Pharmacol. Biochem. Behav. 2002. № 72(4). P. 779–786.
24. Finocchiaro L.M., Arzt E.S., Fernández-Castelo S., Criscuolo M., Finkielman S., Nahmod V.E. Serotonin and melatonin synthesis in peripheral blood mononuclear cells: stimulation by interferon-gamma as part of an immunomodulatory pathway // J. Interferon. Res. 1988. V. 8. № 6. P. 705–716.
25. Furmark T., Appel L., Henningson S., Ahs F., Faria V., Linnman C., Pissioti A., Frans O., Bani M., Bettica P., Pich E.M., Jacobsson E., Wahlstedt K., Orelund L., Långström B., Eriksson E., Fredrikson M. A link between serotonin-related gene polymorphisms, amygdala activity, and placebo-induced relief from social anxiety // J. Neurosci. 2008. V. 3. № 28(49). P. 13066–13074.
26. Garriock H.A., Allen J.J., Delgado P., Nahaz Z., Kling M.A., Carpenter L., Burke M., Burke W., Schwartz T., Marangell L.B., Husain M., Erickson R.P., Moreno F.A. Lack of association of TPH2 exon XI polymorphisms with major depression and treatment resistance // Mol. Psychiatry. 2005. № 10(11). P. 976–977.
27. Gizatullin R., Zaboli G., Jonsson E.G., Asberg M., Leopardi R. Haplotype analysis reveals tryptophan hydroxylase (TPH) 1 gene variants associated with major depression // Biol. Psychiat. 2006. № 59. P. 295–300.
28. Goenjian A.K., Bailey J.N., Walling D.P., Steinberg A.M., Schmidt D., Dandekar U., Noble E.P. Association of TPH1, TPH2, and 5HTTLPR with PTSD and depressive symptoms // J. Affect Disord. 2012. № 140(3). P. 244–252.



29. Grigoriu-Serbanescu M., Diaconu C.C., Herms S., Bleotu C., Vollmer J., Mühleisen T.W., Prelipceanu D., Pribe L., Mihailescu R., Georgescu M.J., Sima D., Grimberg M., Nöthen M.M., Cichon S. Investigation of the tryptophan hydroxylase 2 gene in bipolar I disorder in the Romanian population // *Psychiatr. Genet.* 2008. № 18(5). P. 240–247.
30. Gutknecht L., Jacob C., Strobel A., Kriegebaum C., Müller J., Zeng Y., Markert C., Escher A., Wendland J., Reif A., Mössner R., Gross C., Brocke B., Lesch K.P. Tryptophan hydroxylase-2 gene variation influences personality traits and disorders related to emotional dysregulation // *Int. J. Neuropsychopharmacol.* 2007. № 10(3). P. 309–320.
31. Hamid H., Kanner A.M. Should antidepressant drugs of the selective serotonin reuptake inhibitor family be tested as antiepileptic drugs? // *Epilepsy Behav.* 2013. № 26(3). P. 261–265.
32. Illi A., Setälä-Soikkeli E., Viikki M., Poutanen O., Huhtala H., Mononen N., Lehtimäki T., Leinonen E., Kampman O. 5-HTR1A, 5-HTR2A, 5-HTR6, TPH1 and TPH2 polymorphisms and major depression // *Neuroreport.* 2009. V. 5. № 20(12). P. 1125–1128.
33. Katoh N., Soga F., Nara T., Tamagawa-Mineoka R., Nin M., Kotani H., Masuda K., Kishimoto S. Effect of serotonin on the differentiation of human monocytes into dendritic cells // *Clin. Exp. Immunol.* 2006. V. 146. № 2. P. 354–361.
34. Klein D.C., Coon S.L., Roseboom P.H., Weller J.L., Bernard M., Gastel J.A., Zatz M., Iuvone P.M., Rodriguez I.R., Bégay V., Falcón J., Cahill G.M., Cassone V.M., Baler R. The melatonin rhythm-generating enzyme: molecular regulation of serotonin N-acetyltransferase in the pineal gland // *Recent Prog. Horm. Res.* 1997. V. 52. P. 307–358.
35. Klein U., Tu Y., Stolovitzky G.A., Keller J.L., Haddad J., Miljkovic V., Cattoretti G., Califano A., Dalla-Favera R. Transcriptional analysis of the b cell germinal center reaction // *Proc. Natl. Acad. Sci. USA.* 2003. V. 100. № 5. P. 2639–2644.
36. Koh K.B., Kim C.H., Choi E.H., Lee Y.J., Seo W.Y. Effect of tryptophan hydroxylase gene polymorphism on aggression in major depressive disorder and undifferentiated somatoform disorder // *J. Clin. Psychiatry.* 2012. № 73(5). P. 574–579.
37. Laas K., Kiive E., Mäestu J., Vaht M., Veidebaum T., Harro J. Nice guys: Homozygosity for the TPH2 – 703G/T (rs4570625) minor allele promotes low aggressiveness and low anxiety // *J. Affect Disord.* 2017. № 215. P. 230–236.
38. Lai T.J., Wu C.Y., Tsai H.W., Lin Y.M., Sun H.S. Polymorphism screening and haplotype analysis of the tryptophan hydroxylase gene (TPH1) and association with bipolar affective disorder in Taiwan // *BMC Med. Genet.* 2005. V. 31. № 6:14.
39. Lerner A.B., Case J.D., Lee T.H., Mori W.J. Isolation of melatonin, the pineal factor that lightens melanocytes // *J. Am. Chem. Soc.* 1958. 80: 2587.
40. Lynch H.J., Wurtman R.J., Moskowitz M.A., Archer M.C., Ho M.H. Daily rhythm in human urinary melatonin // *Science.* 1975. № 187(4172). P. 169–171.
41. McClellan J.M., Susser E., King M.C. Schizophrenia: a common disease caused by multiple rare alleles // *Br. J. Psychiatry.* 2007. № 190. P. 194–199.
42. McCord C.P., Allen F.P. Evidences associating pineal gland function with alterations in pigmentation // *J. Exp. Zool.* 1917. V. 23. № 1. P. 206–224.
43. McKinney J.A., Turel B., Winge I., Knappskog P.M., Haavik J. Functional properties of missense variants of human tryptophan hydroxylase 2 // *Hum. Mutat.* 2009. № 30(5). P. 787–794.
44. Miczek K.A., de Almeida R.M., Kravitz E.A., Rissman E.F., de Boer S.F., Raine A. Neurobiology of escalated aggression and violence. // *J. Neurosci.* 2007. № 27(44). P. 11803–11806.
45. Mössner R., Lesch K.P. Role of serotonin in the immune system and in neuroimmune interactions // *Brain Behav. Immun.* 1998. V. 12. № 4. P. 249–271.
46. Mössner R., Walitza S., Geller F., Scherag A., Gutknecht L., Jacob C., Bogusch L., Remschmidt H., Simons M., Herpertz-Dahlmann B., Fleischhaker C., Schulz E., Warnke A., Hinney A., Wewetzer C., Lesch K.P. Transmission disequilibrium of polymorphic variants in the tryptophan hydroxylase-2 gene in children and adolescents with obsessive-compulsive disorder // *Int. J. Neuropsychopharmacol.* 2006. № 9(4). P. 437–442.
47. Murugesan A., Rani M.R.S., Hampson J., Zonjy B., Lacuey N., Faingold C.L., Friedman D., Devinsky O., Sainju R.K., Schuele S., Diehl B., Nei M., Harper R.M., Bateman L.M., Richerson G., Lhatoo S.D. Serum serotonin levels in patients with epileptic seizures // *Epilepsia.* 2018. № 59(6). P. 91–97.
48. Myrtek D., Müller T., Geyer V., Derr N., Ferrari D., Zissel G., Dürk T., Sorichter S., Luttmann W., Kuepper M., Norgauer J., Di Virgilio F., Virchow J.C., Idzko M. Activation of human alveolar macrophages via P2 receptors: coupling to intracellular Ca<sup>2+</sup> increases and cytokine secretion // *J. Immunol.* 2008. V. 181. № 3. P. 2181–2188.
49. Palego L., Betti L., Rossi A., Giannaccini G. Tryptophan Biochemistry: Structural, Nutritional, Metabolic, and Medical Aspects in Humans // *J. Amino Acids.* 2016: 8952520.
50. Patel P.D., Pontrello C., Burke S. Robust and tissue-specific expression of TPH2 versus TPH1 in rat raphe and pineal gland // *Biol. Psychiatry.* 2004. V. 55. P. 428–433.
51. Sack R.L., Lewy A.J., Erb D.L., Vollmer W.M., Singer C.M. Human melatonin production decreases with age // *J. Pineal Res.* 1986. V. 3. №4. P. 379–388.
52. Saghazadeh A., Esfahani S.A., Rezaei N. Genetic polymorphisms and the adequacy of brain stimulation: state of the art // *Expert. Rev. Neurother.* 2016. № 16(9). P. 1043–1054.
53. Serretti A., Chiesa A., Porcelli S., Han C., Patkar A.A., Lee S.J., Park M.H., Pae C.U. Influence of TPH2 variants on diagnosis and response to treatment in patients with major depression, bipolar disorder and schizophrenia // *Psychiatry Res.* 2011. V. 30. № 189(1). P. 26–32.
54. Sheehan K., Lowe N., Kirley A., Mullins C., Fitzgerald M., Gill M., Hawi Z. Tryptophan hydroxylase 2 (TPH2) gene variants associated with ADHD // *Mol. Psychiatry.* 2005. № 10(10). P. 944–999.
55. Shiroya K., Hishimoto A., Mouri K., Fukutake M., Supriyanto I., Nishiguchi N., Shirakawa O. Common genetic variations in TPH1/TPH2 genes are not associat-

- ed with schizophrenia in Japanese population // *Neurosci. Lett.* 2010. V. 26. № 472(3). P. 194–198.
56. Van Den Bogaert A., Slegers K., De Zutter S., Heyrman L., Norrback K.F., Adolfsson R., Van Broeckhoven C., Del-Favero J. Association of brain-specific tryptophan hydroxylase, TPH2, with unipolar and bipolar disorder in a Northern Swedish, isolated population // *Arch. Gen. Psychiatry.* 2006. № 63(10). P. 1103–1110.
  57. Walther D.J., Peter J.U., Bashammakh S., Hortnagl H., Voits M., Fink H., Bader M. Synthesis of serotonin by a second tryptophan hydroxylase isoform // *Science.* 2003. V. 3. № 299 (5603):76.
  58. Wang H.C., Yeh T.L., Chang H.H., Gean P.W., Chi M.H., Yang Y.K., Lu R.B., Chen P.S. TPH1 is associated with major depressive disorder but not with SSRI/SNRI response in Taiwanese patients // *Psychopharmacology (Berl).* 2011. № 213(4). P. 773–779.
  59. Yi Z., Zhang C., Lu W., Song L., Liu D., Xu Y., Fang Y. Common variants in the TPH2 promoter confer susceptibility to paranoid schizophrenia // *J. Mol. Neurosci.* 2012. № 47(3). P. 465–469.
  60. Yoon H.K., Lee H.J., Kim L., Lee M.S., Ham B.J. Impact of tryptophan hydroxylase 2 G-703T polymorphism on anger-related personality traits and orbitofrontal cortex // *Behav. Brain Res.* 2012. № 231(1). P. 105–110.
  61. Young S.N. How to increase serotonin in the human brain without drugs // *J. Psychiatry. Neurosci.* 2007. № 32 (6). P. 394–399.
  62. Zhang X., Beaulieu J.M., Sotnikova T.D., Gainetdinov R.R., Caron M.G. Tryptophan hydroxylase-2 controls brain serotonin synthesis // *Science.* 2004. V. 9. № 305 (5681): 217.
  63. Zhang X., Gainetdinov R.R., Beaulieu J.M., Sotnikova T.D., Burch L.H., Williams R.B., Schwartz D.A., Krishnan K.R., Caron M.G. Loss-of-function mutation in tryptophan hydroxylase-2 identified in unipolar major depression // *Neuron.* 2005. V. 6. № 45(1). P. 11–16.
  64. Zhao Z.Q., Scott M., Chiechio S., Wang J.S., Renner K.J., Gereau R.W., Johnson R.L., Deneris E.S., Chen Z.F. Lmx1b is required for maintenance of central serotonergic neurons and mice lacking central serotonergic system exhibit normal locomotor activity // *J. Neurosci.* 2006. V. 6. № 26(49). P. 12781–12788.
  65. Zill P., Büttner A., Eisenmenger W., Möller H.J., Ackenheil M., Bondy B. Analysis of tryptophan hydroxylase I and II mRNA expression in the human brain: a post-mortem study // *J. Psychiatr. Res.* 2007. № 41(1–2). P. 168–173.
  66. GeneCards: режим доступа: <https://www.genecards.org>
  67. SNPedia: режим доступа: <https://www.snpedia.com>

## Association of Polymorphism of *TPH1* and *TPH2* Genes with Risk of Psychoneurological Disorders Development

P. V. Moskaleva<sup>1,2</sup>, N. A. Shnayder<sup>1,2</sup>, D. V. Dmitrenko<sup>2</sup>, O. S. Shilkina<sup>2</sup>,  
N. G. Neznanov<sup>1</sup>, R. F. Nasyrova<sup>1, \*</sup>

<sup>1</sup>*V.M. Bekhterev National Research Medical Center for Psychiatry and Neurology,  
St. Petersburg, 192019 Russian Federation*

<sup>2</sup>*Professor V.F. Voyno-Yasenetsky Krasnoyarsk State Medical University,  
Krasnoyarsk, 660022 Russian Federation*

\*e-mail: [nreginaf77@gmail.com](mailto:nreginaf77@gmail.com)

**Abstract**—The issue of the involvement of melatonin and its precursors (tryptophan and serotonin) metabolic disorders in the neuropsychiatric disorders development has been actively discussed recently. Melatonergic and serotonergic systems play an important role in pathogenetic links of these diseases. Also, it's important to study the genetic predisposition to disorders at various stages of said neurotransmitters' metabolism (from synthesis to elimination). This review elucidated the first stage of the melatonin metabolism — its synthesis, namely, the first of the reaction cascade, which is the key and limiting in the formation of melatonin precursor — serotonin. In humans, two types of tryptophan hydroxylase (the enzyme that catalyze this process) have been identified. Enzymes are encoded, respectively, by the *TPH1* and *TPH2* genes. In recent years, the results of associative molecular genetic studies have shown a link between the carriage of number of SNPs of the *TPH1* and *TPH2* genes with higher risk of development of schizophrenia, bipolar-affective disorders, anxiety-depressive disorders, obsessive-compulsive disorders, attention deficit disorder and hyperactivity, epilepsy. However, results of some works are contradictory, which can be explained by various research projects, the small number of patients in most of them, as well as different socio-geographical characteristics (race, ethnicity, nationality) of participants. The registration of genetically determined disorders of melatonin synthesis first stage can help find new approaches to pathogenetic and disease-modifying treatment in real clinical practice, which corresponds to the modern positions of personalized medicine.

**Keywords:** melatonin, serotonin, tryptophan, synthesis, central nervous system, tryptophan hydroxylase, gene, *TPH1*, *TPH2*, single nucleotide polymorphism, schizophrenia, bipolar-affective disorder, obsessive-compulsive disorder, epilepsy, depression, anxiety, attention deficit hyperactivity disorder