

Влияние генотипов 5-HTTLPR и DISC1 на усиление симптомов ПТСР среди ветеранов США

Полиморфизм гена переносчика серотонина (5-HTTLPR), является вероятным предиктором развития посттравматического стрессового расстройства (ПТСР). Telch et al. приводят данные о связи вариации 5-HTTLPR-S' с тяжестью проявлений ПТСР среди военнослужащих, участвовавших в операции в Ираке, что нашло подтверждение в одной из наших предыдущих работ². Вариации в некоторых других генах были связаны с развитием клинически значимых симптомов ПТСР среди гражданского населения. В дальнейшем исследовании мы просмотрели панель из девяти возможных генетических вариаций, обладающих потенциальным влиянием на развитие ПТСР среди ветеранов, участвовавших в военных операциях в Афганистане и Ираке.

Субъектами исследования были военнослужащие армии США мужского пола, зарегистрированные в центральной Техасском госпитале для ветеранов государственной системы здравоохранения. Исследование одобрено и проведено под наблюдением университетского локального этического комитета. В исследование включены лица, давшие информированное согласие вне зависимости от психического статуса; исключены больные с шизофренией и биполярным аффективным расстройством. Набор выборки проходил повсеместно в клинике, включая главный вестибюль и приемные.

Участники (N=102) заполняли опросник Шкалы Значимости События (the Impact of Events Scale Revised (IES)) и сдали слюну для генетического исследования. Шкала Значимости События, все чаще используемая в качестве инструмента самоконтроля тяжести текущих симптомов ПТСР, показывает общий показатель тяжести симптомов по трем основным клинико-биологическим субфакторам: избегание, невротизм, гиперактивность. Образцы слюны были собраны с помощью комплекта для сбора ДНК Oragene (DNA Genotek, Ottawa, Canada), геномная ДНК была выделена и очищена.

Типирование гена 5-HTTLPR выполнялось с помощью протокола ПЦР двойной/тройной фрагментации². Аллельное состояние гена было определено в положении rs25531. Для определения полиморфизмов в генах COMT (rs4680), FKBP5 (rs1360780), DTNBP1 (rs9370822), рецептора PACAP ADCYAP1R1 (rs2267735), 5-HT1A (rs6295), DISC1 S704C (rs821616), BDNF val66met (rs6265) и NTRK1 (rs6336) использовали тест-системы Taqman SNP, реакции проводили в амплификаторе ABI PRISM 7900 HT (Applied Biosystems). Распределение Харди-Вайнберга статистически не отличалось (все значения $p > 0.05$).

С помощью модели пошаговой регрессии определили две генетические вариации статистически значимо ассоциированные с вариативностью симптомов ПТСР: 5-HTTLPR и DISC1 S704C. Генотипами риска ($R^2=0.30$), оказались 5-HTTLPR-S' носители (в сравнении с А носителями; $p < 0.031$) и DISC1 TT (в сравнении с А носителями; $p < 0.034$). Следующим по значимости в этой модели оказался ген NTRK1 ($p < 0.11$). Однако, после повторного анализа и исключения 5-HTTLPR и DISC1 ни какая другая вариация не вызывала влияния на симптоматику ПТСР. Также для подтверждения результатов был проведен анализ ANCOVA, который включал возраст и образование как ковариаты, он подтвердил значимость вышеуказанных вариаций генов 5-HTTLPR и DISC1. Статистическая достоверность сохранялась и в последующем анализе, в котором участники, определенные как афро-американцы (N=15), были исключены.

У носителей аллеля 5-HTTLPR-S' симптомы ПТСР были тяжелее, по сравнению с гомозиготами по L' аллелю (средний балл по IES: LL=47.3±5.3, S=59.8±4.1). Что касается DISC1, симптомы ПТСР оказались тяжелее у гомозигот по аллелю T, по сравнению с носителями A аллеля (A=45.3±2.8, TT=61.9±7.2). В анализе субфакторов ANCOVA, 5-HTTLPR и DISC1 мы избирательно определяли симптомы интрузии и свербдительности, но не определяли наличие избегающего поведения. Тяжесть симптомов ПТСР (общие баллы по IES) повышалась в среднем на 40% с каждым генотипом риска (нет=38.4, один=54.5, две=65.6).

Эти данные подтверждают предыдущие наблюдения о том, что 5-HTTLPR влияет на симптомы ПТСР у ветеранов войн^{1,2}. Хотя 5-HTTLPR определяли как вероятный фактор, предрасполагающий к ПТСР среди мирной популяции, его эффект может быть не таким сильным среди этой части населения, в виду меньшей подверженности травмам³. Эффект 5-HTTLPR на симптомы ПТСР среди ветеранов после участия в военных действиях может быть сильнее из-за нахождения в постоянной опасности, военной подготовки и/или разлуки с семьей и отсутствия домашней социальной поддержки.

В дополнении к 5-HTTLPR, генетические вариации DISC1 – гена, связанного с предрасположенностью к многочисленным психическим расстройствам, вносили вклад в интенсивность симптомов ПТСР. Одновременное обладание и DISC1, и 5-HTTLPR рисковыми генотипами приводило к усилению симптомов ПТСР в 1,7 раза. Не смотря на то, что это первый доклад, представляющий DISC1 S704C TT аллель в качестве фактора риска для ПТСР, эта находка не удивительна, учитывая, что эта аллель уже была определена как фактор риска для большого депрессивного расстройства⁴. Вариации DISC1 обуславливают нарушения синтеза протеиновых комплексов в органеллах и митохондриях, играющего важную роль, приостанавливая развитие дендритов и сокращая плотность дендритных корешков во фронтальной коре, эти данные подтверждают результаты предыдущего исследования о снижении плотности корешков во фронтальной коре при ПТСР⁵⁻⁷.

Настоящее исследование осуществлено с целью выявления генов-кандидатов, влияющих на тяжесть симптомов ПТСР среди ветеранов, которые могли бы отличаться от наборов генов, влияющих на ПТСР среди мирного населения. Исследование серотониновой системы при ПТСР в большой степени мотивировано эффективностью ингибиторов обратного захвата серотонина при лечении ПТСР. Полученные нами данные открывают дополнительные перспективы исследований в области фармакотерапии ПТСР. Кроме того, антипсихотики, такие как рисперидон, продемонстрировали возможность изменения связанных с DISC1 поведенческих нарушений и патофизиологии на животных моделях, и это дает возможность предположить, что подобные вещества можно рассматривать как альтернативную фармакотерапию при ПТСР^{8,9}.

**Keith A. Young¹⁻³, Sandra B. Morissette⁴,
Robert Jamroz¹, Eric C. Meyer¹⁻³, Matthew S. Stanford⁵,
Li Wan³, Nathan A. Kimbrel⁶⁻⁸**

¹Central Texas Veterans Health Care System, Temple, TX, USA; ²Department of Veterans Affairs VISN 17 Center of Excellence for Research on Returning War Veterans, Waco, TX, USA; ³Department of Psychiatry and Behavioral Science, Texas A&M Health Science Center, Temple, TX, USA; ⁴University of Texas at San Antonio,

San Antonio, TX, USA; ⁵Hope and Healing Center & Institute, Houston, TX, USA; ⁶Durham Veterans Affairs Medical Center, Durham, NC, USA; ⁷VA Mid-Atlantic Mental Illness Research, Education, and Clinical Center, Durham, NC, USA; ⁸Duke University Medical Center, Durham, NC, USA

Эта работа была поддержана ресурсами и с использованием возможностей центральной Техасской системы здравоохранения для ветеранов, Temple, TX. Мнения, выраженные здесь принадлежат авторам и не обязательно отражают мнения или политику департамента дел ветеранов или правительства США. N.A. Kimbrel была поддержана премией для развития карьеры (IK2 CX000525) от службы научных клинических исследований и развития бюро исследования и развития департамента дел ветеранов. S.B. Morissette была поддержана наградой за заслуги (RX000304-04A1) от отдела реабилитации, исследований и развития департамента дел ветеранов.

Перевод: Красавин Г. А. (Москва)

Редактура: к.м.н. Морозова А.Ю., к.м.н. Захарова Н.В. (Москва)

(World Psychiatry 2017;16:1:109-110)

Библиография

1. Telch MJ, Beevers CG, Rosenfield D et al. World Psychiatry 2015;14:198-206.
2. Kimbrel NA, Morissette SB, Meyer EC et al. Anxiety Stress Coping 2014;14:1-24.
3. Gressier F, Calati R, Balestri Met al. J Trauma Stress 2013;26:645-53.
4. Hashimoto R, Numakawa T, Ohnishi T et al. Hum Mol Genet 2006;15:024-33.
5. Norkett R, Modi S, Birsa N et al. Biol Chem 2016;291:613-29.
6. Lee FH, Fadel MP, Preston-Maher K et al. J Neurosci 2011;31:3197-206.
7. Young K, Thompson P, Cruz D et al. Neurobiol Stress 2015;2:67-72.
8. Vaisburd S, Shemer Z, Yeheskel A et al. Sci Rep 2015;5:16300.
9. Petty F, Brannan S, Davis L et al. Int Clin Psychopharmacol 2001;16:1-7.

DOI:10.1002/wps.20359