

УДК 575.113:616.36–092–008.6

ВКЛАД ГЕНОВ СИСТЕМЫ ДЕТОКСИКАЦИИ КСЕНОБИОТИКОВ В РИСК РАЗВИТИЯ АФФЕКТИВНЫХ РАССТРОЙСТВ

Н.Н. ЛЕВКОВИЧ¹, Н.Г. ГОРОВЕНКО^{1,2}

¹ ГУ «Институт генетической и регенеративной медицины НАМН»
Украина, 04114, Киев, ул. Вышгородская, 67

² Кафедра медицинской и лабораторной генетики НМАПО имени П.Л. Шупика
Украина, 04112, Киев, ул. Дорогожицкая, 9
e-mail: levkovich83@mail.ru

Цель. Целью работы было оценить вклад полиморфных вариантов G1934A, G681A, C430T, A1075C и C3435T генов CYP2D6, CYP2C19, CYP2C9 и MDR1 в риск развития аффективных расстройств (АР). **Методы.** У 144 больных с аффективной патологией и 106 здоровых людей группы контроля было проведено генотипирование по основным полиморфным вариантам генов, кодирующих ферменты детоксикации ксенобиотиков. Генотипирование проводилось с использованием методов аллель-специфической полимеразной цепной реакции (ПЦР) и полиморфизма длин рестрикционных фрагментов (ПДРФ). **Результаты.** Выявлено, что наличие генотипа 3435TT гена MDR1 увеличивает риск развития аффективных расстройств в 2 раза, а аллель 3435C в гомо- или гетерозиготном состоянии имеет протективное значение. Проведен анализ сочетаний генотипов по исследуемым полиморфным вариантам генов CYP2C9, CYP2C19, CYP2D6 и MDR1. Доказано, что весомый вклад в риск развития АР вносят больные с дебютом заболевания до 25 лет. **Выводы.** Определено, что для прогнозирования риска развития АР наиболее информативным среди исследуемых является полиморфный вариант C3435T гена MDR1. Генотип 3435TT по полиморфному варианту C3435T гена MDR1 вносит весомый вклад в риск развития АР, а в сочетании с аллельными вариантами других генов, кодирующих ферменты системы детоксикации ксенобиотиков, этот риск достоверно увеличивается. Генотип 3435CT проявляет протективный эффект в риске развития АР.

Ключевые слова: полиморфизм, аффективные расстройства, детоксикация.

Введение. В общей структуре психических расстройств аффективные нарушения занимают одно из ведущих мест. По прогнозу ВОЗ в ближайшее время распространенность эмоциональных расстройств, в частности депрессии, будет постоянно расти, что наблюдается уже в настоящее время [1]. Аффективные расстройства (АР) – психические заболевания, связанные с нарушениями в эмоциональной сфере, которые объединяют несколько диагнозов, когда основным признаком является нарушение эмоционального состояния.

Работ, посвященных изучению роли генетической компоненты в риске развития данной патологии, очень мало. То, как некоторые гены, их аллельный полиморфизм и взаимодействие влияют на этиопатогенез и психопатологические симптомы АР, остается сложным и дискуссионным вопросом. Несмотря на то, что разработанная J. Nurnberger [2] модель показывает, что 22% генети-

ческого риска развития АР можно объяснить 6 наиболее частыми генетическими вариациями, сложно оценить специфичность такой находки для АР. Так же сложно установить относительную значимость отдельных генов. Различные взаимодействия и комбинации генов могут обладать аддитивным эффектом на поведение, приводя к различным фенотипическим проявлениям, которые частично реализуются комплексными поведенческими расстройствами, такими как АР.

Хотя АР – патологическое состояние, причины и механизмы развития которого изучены недостаточно, показана роль токсических влияний на формирование заболевания. На данный момент, особое внимание привлекают процессы эндогенной интоксикации. Оптимальными ДНК-маркерами для изучения токсикогенетической компоненты являются полиморфные варианты генов системы детоксикации ксенобиотиков (ДК).

Ген *CYP2D6* (OMIM *124030) локализован на хромосоме 22q13.1. У гена *CYP2D6* для европейского региона наиболее часто обнаруживают аллельный вариант *4, который являет собой однонуклеотидную замену G1934A (rs3892097) на границе 3 интрона и 4 экзона. Наличие этой точечной мутации приводит к некорректному сплайсингу мРНК, в результате чего происходит смещение рамки считывания, преждевременное завершение трансляции с образованием дефектного белкового продукта, лишённого ферментативной активности [3].

Ген *CYP2C19* (OMIM *124020) локализован на хромосоме 10q24.–q24.3. Аллельный вариант *2 гена *CYP2C19* (rs4244285), который еще в литературе обозначается как *CYP2C19m1*, характерный только для европейцев, образуется в результате замены гуанина (G) на аденин (A) в позиции 681 пятого экзона «дикого типа» (G681) и создает аберрантный сайт

сплайсинга [4]. Данная однонуклеотидная замена приводит к смещению рамки считывания мРНК, начиная с 215 аминокислотного остатка и создает стоп-кодон на 20 аминокислотных остатков раньше, чем в норме, результатом чего является синтез усеченного, нефункционального белка.

Ген *CYP2C9* (OMIM *601130) локализован на хромосоме 10q24 и кодирует протеин (энзим) *CYP2C9*. На сегодня известно два аллельных варианта значимых для белого населения Европы: *2 и 3. Аллель *1 является «диким» типом и кодирует нормальный протеин. Аллель *2 содержит нуклеотидную замену C430T, что приводит к замене аргинина на цистеин в положении 144 аминокислотной последовательности (R144C, rs1799853). Аллель *3 несет нуклеотидную замену A1075C, что приводит к замене лейцина на изолейцин в положении 359 аминокислотной последовательности (I359L, rs1057910). Два последних варианта ассоциированы с достоверным снижением ферментативной активности [5].

Ген *MDR1*, который локализован на хромосоме 7 (7q21.1), кодирует гликопротеин P (P-gp) – активный транспортер. Доказано, что полиморфизм C3435T (rs1045642) в 26 экзоне влияет на экспрессию P-gp.

Так как P-gp находится в эндотелиальных клетках сплетений желудочков головного мозга и участвует в транспорте эндогенных продуктов метаболизма и ксенобиотиков из крови в цереброспинальную жидкость, недостаточность элиминации метаболитов создает условия для возникновения эндогенной интоксикации [6] что, в свою очередь, может приводить к развитию патологических состояний, в том числе АР.

Нами ранее уже было исследовано частоту аллелей и генотипов по полиморфным вариантам наиболее значимых генов системы ДК для населения Украины [7].

Роль полиморфного варианта С3435Т гена *MDR1* в риске развития АР нами также была изучена [8]. Поскольку частоты генотипов по полиморфным вариантам генов системы ДК для населения Украины оказались достаточно высокими, решено было провести комплексный анализ их вовлечения в риск развития АР.

Целью данного исследования было оценить вклад полиморфных вариантов G1934A, G681A, C430T, A1075C та С3435Т генов *CYP2D6*, *CYP2C19*, *CYP2C9* и *MDR1* в риск развития аффективных расстройств.

Материалы и методы

Протокол исследования был одобрен Комитетом по этике ГУ «Институт генетической и регенеративной медицины НАМН». Все лица, составлявшие группы исследования, подписали информированное согласие на участие в исследовании.

В исследование включено 144 пациента обоих полов с аффективной патологией в рамках биполярного аффективного расстройства и рекуррентного депрессивного расстройства (средний возраст – $41,91 \pm 0,92$ лет) – группа АР. Диагноз устанавливался в условиях психиатрической клиники (Киевская городская клиническая психоневрологическая больница №1) в соответствии с диагностическими критериями МКБ–10 врачом-психиатром. Контрольную группу (АР-контроль) составили 106 здоровых лиц, которые не имели психических расстройств, сопоставленных по возрасту (средний возраст – $39,62 \pm 1,46$ лет).

Материалом для молекулярно-генетических исследований служила периферическая кровь. Выделение геномной ДНК проводили с использованием коммерческого набора «ДНК-сорб-В» (ЦНИИ Эпидемиологии Министерства здравоохранения РФ). Генотипирование по полиморфным вариантам C430T, A1075C, G681A, G1934A

и С3435Т генов *CYP2C9*, *CYP2C19*, *CYP2D6* и *MDR1* проводили методом аллель-специфической ПЦР. Продукты амплификации фрагментов ДНК генов *CYP2C19*, *CYP2D6* и *MDR1* подвергали гидролитическому расщеплению эндонуклеазами рестрикции *SmaI*, *BstNI* (*MvaI*), и *MboI*, соответственно. Детекцию продуктов аллель-специфической амплификации и ПДРФ проводили методом горизонтального электрофореза в 2% (2,5% для *CYP2C9*) агарозном геле, содержащем этидия бромид. Визуализацию результатов осуществляли в ультрафиолетовом свете. Длины полученных при амплификации и рестрикционном анализе фрагментов анализировали путем сравнения с маркерной ДНК.

Статистическую обработку полученных результатов проводили с использованием пакета прикладных программ Statistica 10.0 фирмы StatSoft Inc. и MS Excel. Для сравнения распределения частоты генотипов и их соединений в группах исследования использовали критерий χ^2 Пирсона. При условии, что объем выборки не превышал 10 случаев, использовали критерий χ^2 с поправкой Йетса. Об ассоциациях генотипов и их сочетаний со склонностью к заболеванию судили по величине отношения шансов (OR) с 95% доверительными интервалами (CI). Независимые и совместные эффекты всех проанализированных полиморфных вариантов исследуемых генов определяли с помощью метода мультифакторной пространственной редукции (Multifactor Dimensionality Reduction – MDR), предложенного Ritchie MD et al., и пермутационного (переставного) теста (MDRpt) [9]. Для всех видов анализа, разницу считали статистически достоверной при $p < 0,05$.

Результаты и обсуждение

Проведено генотипирование по исследуемым полиморфным вариантам генов

CYP2D6, *CYP2C19*, *CYP2C9* и *MDR1* в группах сравнения. Полученные частоты генотипов в группах исследования сравнили с применением статистических методов.

Результат анализа полученных частот свидетельствует о том, что частота генотипа 3435ТТ по полиморфному варианту гена *MDR1* достоверно отличается в группе больных с АР по сравнению с контролем (табл. 1), что достоверно повышает риск развития АР и не противоречит данным, полученным нами ранее [8].

Как видно из таблицы 1, повышение риска развития АР более чем в 2 раза имело место при генотипе 3435ТТ, а снижение риска в 2 раза – при генотипе 3435СТ (протективный эффект).

Обнаруженные нами ассоциации позволили выяснить одну из генетических компонент в развитии АР, а поскольку достоверные различия были обнаружены не

для всех исследуемых генов, решено было проанализировать комбинации генотипов по исследуемым полиморфным вариантам. Был проведен анализ частот комбинаций генотипов всех полиморфных вариантов в сочетании с полиморфным вариантом С3435Т гена *MDR1*.

Сначала был проведен анализ парных комбинаций генотипов гена *MDR1* с полиморфными вариантами генов *CYP2C9*, *CYP2C19* и *CYP2D6* в группах сравнения. Выявленные достоверные различия между группами сравнения представлены в таблице 2. Анализ парных комбинаций показал, что риск развития АР не меняется при сочетаниях генотипов 3435ТТ (*MDR1*) / 430СС (*CYP2C9*) и 3435ТТ (*MDR1*) / 1075АА (*CYP2C9*) (табл. 2).

Также выявлено достоверное увеличение частоты комбинации генотипов 3435ТТ (*MDR1*) / 681GA (*CYP2C19*) у лиц с АР по сравнению с контрольной группой.

Таблица 1. Распределение частот генотипов по полиморфному варианту С3435Т гена *MDR1* в группах сравнения

Генотип (ген)	АР n=144		АР-контроль n=106		Результаты статистического анализа			
	n	%	n	%	χ^2	OR	95%CI	p
3435CC (<i>MDR1</i>)	31	21,53	21	19,82	0,11	1,11	0,6-2,07	>0,05
3435CT (<i>MDR1</i>)	66	45,83	66	62,26	6,61	0,51	0,31-0,86	0,001
3435TT (<i>MDR1</i>)	47	32,64	19	17,92	6,8	2,22	1,21-4,07	0,009

Таблица 2. Достоверные частоты распределения парных комбинаций генотипов гена *MDR1* с другими исследуемыми полиморфными вариантами в группах сравнения

Комбинации 2-х генотипов	АР n=144		АР-контроль n=106		Статистические параметры			
	n	%	n	%	χ^2	OR	95%CI	p
<i>MDR1 / CYP2C19</i>								
3435CT/681GA	11	7,64	17	16,04	4,33	0,43	0,19–0,97	0,04
3435TT/681GA	13	9,03	1	0,94	6,10	10,42	1,34–80,95	0,014
<i>MDR1 / CYP2C9*2</i>								
3435CT/430CC	55	38,19	58	54,72	6,73	0,51	0,31–0,85	0,01
3435TT/430CC	39	27,08	17	16,04	4,29	1,94	1,03–3,67	0,04
<i>MDR1 / CYP2C9*3</i>								
3435CT/1075AA	57	39,58	60	56,60	7,1	0,5	0,3–0,84	0,01
3435TT/1075AA	44	30,56	18	16,98	6,3	2,15	1,16–3,99	0,01

Протективный эффект гетерозиготного генотипа (3435СТ) подтвердился.

Далее мы также проанализировали комбинации по 3 генотипам исследуемых полиморфных вариантов генов *CYP2C9*, *CYP2C19* и *CYP2D6* с полиморфным вариантом С3435Т гена *MDR1*. Всего было проанализировано 243 комбинации генотипов, достоверные различия в частотах их распределения в группах сравнения выявлено для комбинаций генотипов представленных в таблице 3.

Анализ сочетаний 3-х генотипов выявил увеличение протективного эффекта для комбинации генотипов 3435СТ (*MDR1*) / 681GG (*CYP2C19*) / 430СТ (*CYP2C9*) и 3435СТ (*MDR1*) / 681GA (*CYP2C19*) / 1075AA (*CYP2C9*).

Сочетание генотипов 3435СТ (*MDR1*) / 681GA (*CYP2C19*) / 1934GG (*CYP2D6*) имело наименьший показатель OR (0,2) и приводило к уменьшению риска развития АР в 4 раза. Отмечено достоверное увеличение частоты комбинации генотипа 3435ТТ в сочетании с генотипами 681GA (*CYP2C19*) / 1075AA (*CYP2C9*).

При анализе сочетания генотипов по полиморфному варианту С3435Т гена *MDR1* с другими исследуемыми генами

(4 генотипа) было исследовано 324 комбинации. Полученные достоверные различия в группах сравнения представлены в таблице 4.

Анализ сочетаний 4-х генотипов подтвердил протективный эффект генотипа 3435СТ гена *MDR1* в комбинациях с генотипом 681GA гена *CYP2C19* и 430СС, 1074AA и 1934GG генов *CYP2C9* и *CYP2D6*, соответственно. Комбинация 3435СТ (*MDR1*) / 681GA (*CYP2C19*) / 1075AA (*CYP2C9*) / 1934GG (*CYP2D6*) преобладает у лиц контрольной группы и ассоциируется со снижением риска развития АР в 6,5 раз. При анализе сочетаний генотипов, в состав которых входит генотип 3435ТТ гена *MDR1*, было отмечено достоверное увеличение частоты таких комбинаций у лиц больших АР, но отмечено снижение уровня достоверности.

Анализируя сочетания генотипов всех исследуемых полиморфных вариантов (243 комбинации по 5 генотипов) мы определили единственную комбинацию генотипов: 3435СТ (*MDR1*) / 681GA (*CYP2C19*) / 1934GG (*CYP2D6*) / 430СС (*CYP2C9*) / 1075AA (*CYP2C9*), которая характеризовалась самым низким показателем OR (0,11) и снижала риск развития АР в 9 раз.

Таблица 3. Достоверные различия сочетаний трех генотипов по полиморфным вариантам генов *MDR1*, *CYP2C9*, *CYP2C19* и *CYP2D6* в группах сравнения

Комбинация 3-х генотипов	АР n=144		АР-контроль n=106		Статистические параметры			
	n	%	n	%	χ^2	p	OR	95%CI
3435СТ (<i>MDR1</i>) / 681GG (<i>CYP2C19</i>) / 430СТ (<i>CYP2C9</i>)	9	6,25	16	15,09	4,37	0,03	0,38	0,16–0,89
3435СТ (<i>MDR1</i>) / 681GA (<i>CYP2C19</i>) / 1075AA (<i>CYP2C9</i>)	9	6,25	17	16,04	5,27	0,02	0,35	0,15–0,82
3435СТ (<i>MDR1</i>) / 681GA (<i>CYP2C19</i>) / 1934GG (<i>CYP2D6</i>)	4	2,78	13	12,26	7,24	0,004	0,2	0,06–0,65
3435ТТ (<i>MDR1</i>) / 681GA (<i>CYP2C19</i>) / 1075AA (<i>CYP2C9</i>)	13	9,03	1	0,94	7,55	0,0005	10,42	1,34–80,95

Таблица 4. Достоверные различия в частоте комбинаций генотипов гена *MDR1* с исследуемыми генами по 4 генотипам

Комбинация 4-х генотипов	AP n=144		AP-контроль n=106		Статистические параметры			
	n	%	n	%	χ^2	p	OR	95%CI
3435CT(<i>MDR1</i>)/681GA(<i>CYP2C19</i>)/430CC(<i>CYP2C9</i>)/1075AA(<i>CYP2C9</i>)	8	5,56	16	15,09	5,35	0,01	0,33	0,14–0,81
3435TT(<i>MDR1</i>)/681GA(<i>CYP2C19</i>)/430CC(<i>CYP2C9</i>)/1075AA(<i>CYP2C9</i>)	11	7,64	1	0,94	4,61	0,03	8,68	1,10–68,34
3435CT(<i>MDR1</i>)/681GA(<i>CYP2C19</i>)/430CC(<i>CYP2C9</i>)/1934GG(<i>CYP2D6</i>)	3	2,08	12	11,32	7,67	0,005	0,17	0,05–0,61
3435CT(<i>MDR1</i>)/681GA(<i>CYP2C19</i>)/1075AA(<i>CYP2C9</i>)/1934GG(<i>CYP2D6</i>)	3	2,08	13	12,26	8,93	0,001	0,15	0,04–0,55
3435CT(<i>MDR1</i>)/430CC(<i>CYP2C9</i>)/1075AA(<i>CYP2C9</i>)/1934GG(<i>CYP2D6</i>)	29	20,14	34	32,08	4	0,04	0,53	0,3–0,95

Следующим этапом работы было проведение моделирования взаимодействия исследуемых генов в группах сравнения. Для этого был использован метод мультифакторной пространственной редукции (MDR), который позволяет проводить одновременный анализ многих полиморфных вариантов генов, выбирая такие комбинации, которые имеют наибольшую патогенетическую значимость при развитии заболевания. Для оценки взаимодействия между полиморфными вариантами генов методом MDR применяли алгоритм всестороннего поиска, который оценивает все возможные комбинации исследуемых ДНК-маркеров в отношении риска развития AP.

По результатам моделирования межгенных взаимодействий, воспроизводимость для одно- и пятилокусных моделей составила 100%. Прогностический потенциал модели для комбинации 5 полиморфных вариантов хоть и составлял 51,66%, но проверка достоверности пермутационным тестом не обнаружила статистически значимой разницы ($p > 0,05$). Нами была построена дендрограмма межгенных взаимодействий (рисунок), анализируя графическое изображение которой, можно

говорить, что между генами *MDR1* и *CYP2C9*3* прослеживается синергическое взаимодействие, в то время как взаимодействие между генами *MDR1* и *CYP2C19* и между *MDR1* и *CYP2C9*2* имеет независимые эффекты.

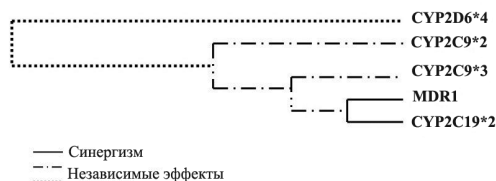


Рисунок. Дендрограмма межгенных взаимодействий при AP

Анализ полученных с помощью программы MDR данных позволяет сделать вывод, что большая часть энтропии при развитии AP связана с полиморфным вариантом С3435Т гена *MDR1* и равна 2,42%, что окончательно подтверждает роль именно гена *MDR1* среди других исследуемых нами генов системы ДК в риске развития AP.

Выводы

Таким образом, исходя из проведенного анализа, можно сделать вывод, что генотип 3435ТТ по полиморфному варианту С3435Т гена *MDR1* вносит весомый вклад

в риск розвитку АР, а в сочетанні с генотипами других генів, кодируючих ферменти системи ДК, этот риск достоверно увеличивается. Гетерозиготный генотип (3435СТ) по исследуемому полиморфному варианту гена *MDR1* связан с выраженным протективным эффектом в риске развития АР.

Список литературы

1. Абрамов В.А., Жислин А.И. Социально-демографические особенности больных с первым депрессивным эпизодом // Журнал психиатрии и медицинской психологии. – 2008. – №3 (20). – С. 10–15.
2. Nurnberger J.I. Jr. A simulated genetic structure for bipolar illness // Am. J. Med. Genet. B. Neuropsychiat. Genet. – 2008. – Vol. 147(B). – P. 952–956.
3. Sachse N., Brockmoller J., Bauer S., Roots I. Cytochrome P450 2D6 variants in a Caucasian population: allele frequencies and phenotypic consequences // Am. J. Hum. Genet. – 1997. – Vol. 60, № 2. – P. 284–2895.
4. De Morais S.M., Wilkinson G.R., Blaisdell J. et al. The major genetic defect responsible for polymorphism of S-mephenytoin metabolism in humans // J. Biol. Chem. – 1994. – Vol. 269(22). – P. 15419–15422.
5. Funk M., Endler G., Freitag R. et al. CYP2C9*2 and CYP2C9*3 Alleles Confer Lower Risk for Myocardial Infarction // Clinical Chemistry. – 2004. – Vol. 50, № 12. – P. 2395–2398.
6. Miller D.S., Bauer B., Hartz A.M.S. Modulation of P-glycoprotein at the blood-brain barrier: opportunities to improve central nervous system pharmacotherapy // Pharmacol. Rev. – 2008. – Vol. 60. – P. 196–209.
7. Левкович Н.М. Визначення найбільш ефективних фармакогенетичних маркерів для населення України // Журнал Національної академії медичних наук України. – 2013. – Т. 19, додаток. – С. 79.
8. Левкович Н.М., Горovenko Н.Г., Шейко М.В. Зв'язок поліморфного варіанту С3435Т гена множинної лікарської стійкості 1-го типу (*MDR1*) з розвитком афективних розладів // Світ медицини та біології. – 2013. – №3 (39). – С. 120–3.
9. Ritchie M.D., Hahn L.W., Moore J.H. Power of multifactor dimensionality reduction for detecting gene-gene interactions in the presence of genotyping error, missing data, phenocopy, and genetic heterogeneity // Genetic Epidemiology – 2003. – Vol 24, №2. – P. 150–7.

Представлена Л.Л. Лукаш
Поступила 17.02.2014

ВНЕСОК ГЕНІВ СИСТЕМИ ДЕТОКСИКАЦІЇ КСЕНОБІОТИКІВ В РИЗИК РОЗВИТКУ АФЕКТИВНИХ РОЗЛАДІВ

Н.Н. Левкович¹, Н.Г. Горovenko^{1, 2}

¹ ДУ «Інститут генетичної та регенеративної медицини НАМН»

Україна, 04114, Київ, вул. Вишгородська, 67

² Кафедра медичної та лабораторної генетики
НМАПО імені П.Л. Шупика

Україна, 04112, Київ, вул. Дорогожицька, 9

e-mail: levkovich83@mail.ru

Мета. Метою роботи було оцінити внесок поліморфних варіантів G1934A, G681A, C430T, A1075C та C3435T генів *CYP2D6*, *CYP2C19*, *CYP2C9* та *MDR1* в ризик розвитку афективних розладів. **Методи.** У 144 хворих з афективною патологією та 106 здорових людей групи контролю було проведено генотипування за основними поліморфними варіантами генів, що кодують ферменти детоксикації ксенобіотиків. Генотипування проводилося з використанням методів алель-специфічної полімеразної ланцюгової реакції (ПЛР) та поліморфізму довжин рестрикційних фрагментів (ПДРФ). **Результати.** Виявлено, що наявність генотипу 3435ТТ гена *MDR1* збільшує ризик розвитку афективних розладів в 2 рази, а алель 3435С в гомо- чи гетерозиготному стані має протективне значення. Проведено аналіз поєднань генотипів за досліджуваними поліморфними варіантами генів *CYP2C9*, *CYP2C19*, *CYP2D6* та *MDR1*. Доведено, що вагомий внесок у ризик розвитку АР вносять хворі з дебютом захворювання до 25 років. **Висновки.** Визначено, що для прогнозування ризику розвитку АР найбільш інформативним серед решти досліджуваних, є поліморфний варіант С3435Т гена *MDR1*. Генотип 3435ТТ за поліморфним варіантом С3435Т гена *MDR1* вносить вагомий внесок у ризик розвитку АР, а в поєднанні з генотипами інших генів, що кодують ферменти системи ДК, цей ризик достовірно збільшується. Генотип 3435СТ проявляє протективний ефект у ризику розвитку АР.

Ключові слова: поліморфізм, афективні розлади, детоксикація.

CONTRIBUTION OF XENOBIOTIC DETOXICATION GENES IN THE RISK OF AFFECTIVE DISORDER

*N.N. Levkovich*¹, *N.G. Gorovenko*^{1,2}

¹ State Institute of Genetic and Regenerative Medicine National Academy of Medical Sciences of Ukraine

Ukraine, 04114, Kyiv, Vyshhorodska Str., 67

² Department of Medical and Laboratory Genetics, Shupyk National Medical Academy Of Postgraduate Education

Ukraine, 03112, Kyiv, Dorogozhytska Str., 9

e-mail: levkovich83@mail.ru

Aim. The aim was to evaluate contribution of G1934A, G681A, C430T, A1075C and C3435T polymorphic variants of *CYP2D6*, *CYP2C19*, *CYP2C9* and *MDR1* genes in the risk of affective disorders development. **Methods.** 144 patients with affective disorders and 106 healthy control subjects were genotyped for major polymorphic variants of xenobiotic detoxication genes. Genotyping was performed using allele-

specific polymerase chain reaction (PCR) and restriction fragment length polymorphism (RFLP). **Results.** Presence of 3435TT genotype of *MDR1* gene was found to increase twice the affective disorders risk, while 3435C allele in homo- or heterozygous condition has a protective effect. The analysis of genotype combinations by the studied polymorphic variants of *CYP2C9*, *CYP2C19*, *CYP2D6* and *MDR1* genes has been carried out. It is proved that a significant contribution to the risk of AD made patients with debut of disease prior to 25 years. **Conclusions.** It was determined that to predict risk of AD development, the most informative among others investigated may be C3435T polymorphic variant of *MDR1* gene. The 3435TT genotype by C3435T polymorphic variant of *MDR1* gene contributes greatly to the risk of AD, and in combination with other allelic variants of genes encoding enzymes of xenobiotic detoxication, this risk increases statistically significantly. The 3435CT genotype shows a protective effect in the affective disorders risk.

Key words: polymorphism, affective disorders, detoxication.