



Полиморфные варианты генов SLC6A4 и TPH1 как предикторы эффективности и безопасности сертралина у больных со смешанным тревожно-депрессивным расстройством: пилотное исследование

Гареева А. Э.^{1,2,3}, Бородина Л. С.⁴, Михайлова Е. Г.⁴, Поздняков С. А.⁵, Тимербулатов И. Ф.^{2,6,7}

¹ ФГБНУ «Уфимский федеральный исследовательский центр Российской академии наук»,
Уфа, Российская Федерация

² ФГБОУ ДПО «Российская медицинская академия непрерывного профессионального образования»,
Москва, Российская Федерация

³ ФГБОУ ВО «Кемеровский государственный университет», Кемерово, Российская Федерация

⁴ ГБУЗ «Республиканский клинический наркологический диспансер Министерства здравоохранения
Республики Башкортостан», Уфа, Российская Федерация

⁵ ГБУЗ «Московский научно-практический центр наркологии Департамента здравоохранения Москвы»,
Москва, Российская Федерация

⁶ ГБУЗ МО «Центральная клиническая психиатрическая больница им. Ф.А. Усольцева», Москва, Российская Федерация

⁷ ФГБОУ ВО «Российский университет медицины», Москва, Российская Федерация

Аннотация

В попытке улучшить эффективность антидепрессантов во всём мире проводятся фармакогенетические исследования полиморфных вариантов генов, участвующих в фармакодинамике селективных ингибиторов обратного захвата серотонина. В этом исследовании изучена взаимосвязь между полиморфными вариантами генов серотонинергической нейротрансмиссии rs4795541 гена SLC6A4 и rs1800532 гена TPH1 и ответом на терапию сертралином у пациентов со смешанным тревожно-депрессивным расстройством (F 41.2) из республики Башкортостан.

Пациенты принимали сертралин в течение 6 недель. Оценка эффективности терапии проводилась на исходном уровне и через 2, 4 и 6 недель с использованием стандартных психометрических шкал. Всем пациентам осуществлялся забор крови с последующим генотипированием. Статистическая обработка осуществлялась в программе SPSS Statistics v. 13.0.

Было выявлено, что генотипы rs4795541 *L/L и rs7997012 *A/A можно рассматривать в качестве маркеров низкой эффективности терапии сертралином.

Полученные результаты подтверждают гипотезу о влиянии полиморфизмов изученных генов на фармакогенетику сертралина и подчёркивают необходимость продолжения исследований.

Ключевые слова: антидепрессанты; фармакогенетика; селективные ингибиторы обратного захвата серотонина; сертралин

Для цитирования:

Гареева А. Э., Бородина Л. С., Михайлова Е. Г., Поздняков С. А., Тимербулатов И. Ф. Полиморфные варианты генов SLC6A4 и TPH1 как предикторы эффективности и безопасности сертралина у больных со смешанным тревожно-депрессивным расстройством: пилотное исследование. *Фармакогенетика и фармакогеномика*. 2025;(1):9–16. <https://doi.org/10.37489/2588-0527-2025-1-9-16>. EDN: BNQBG.

Поступила: 06.01.2025. **В доработанном виде:** 07.02.2025. **Принята к печати:** 17.03.2025. **Опубликована:** 31.03.2025.

Polymorphic variants of SLC6A4 and TPH1 genes as predictors of sertraline efficacy and safety in patients with mixed anxiety-depressive disorder: a pilot study

Gareeva AE^{1,2,3}, Borodina LS⁴, Mikhailova EG⁴, Pozdnyakov SA⁵, Timerbulatov IF^{2,6,7}

¹ Ufa Federal Research Centre of the Russian Academy of Sciences, Ufa, Russian Federation

² Russian Medical Academy of Continuous Professional Education, Moscow, Russian Federation

³ Kemerovo State University, Kemerovo, Russian Federation

⁴ Republican Clinical Narcological Dispensary, Ufa, Russian Federation

⁵ Moscow Scientific and Practical Center for Narcology, Moscow, Russian Federation

⁶ Central Clinical Psychiatric Hospital named FA Usoltseva, Moscow, Russian Federation

⁷ Russian University of Medicine, Moscow, Russian Federation

Abstract

In an attempt to improve the efficacy of antidepressants, pharmacogenetic studies of polymorphic variants of genes involved in the pharmacodynamics of selective serotonin reuptake inhibitors are being conducted worldwide. This study examined the relationship between polymorphic variants of the

serotonergic neurotransmission genes rs4795541 of the SLC6A4 gene and rs1800532 of the TPH1 gene and the response to sertraline therapy in patients with mixed anxiety-depressive disorder (F 41.2) from the Republic of Bashkortostan.

Patients took sertraline for 6 weeks. The effectiveness of therapy was assessed at baseline and after 2, 4 and 6 weeks using standard psychometric scales. All patients underwent blood sampling with subsequent genotyping. Statistical processing was performed in the SPSS Statistics v. 13.0 program. It was revealed that the rs4795541*L/L and rs7997012*A/A genotypes can be considered as markers of low efficacy of sertraline therapy.

The obtained results confirm the hypothesis about the influence of polymorphisms of the studied genes on the pharmacogenetics of sertraline and emphasize the need for further research.

Keywords: antidepressants; pharmacogenetics; selective serotonin reuptake inhibitors; sertraline

For citations:

Gareeva AE, Borodina LS, Mikhailova EG, Pozdnyakov SA, Ilgiz F. Timerbulatov IF. Polymorphic variants of SLC6A4 and TPH1 genes as predictors of sertraline efficacy and safety in patients with mixed anxiety-depressive disorder: a pilot study. *Farmakogenetika i farmakogenomika = Pharmacogenetics and pharmacogenomics*. 2025;(1):9–16. (In Russ.). <https://doi.org/10.37489/2588-0527-2025-1-9-16>. EDN: BNQBGp.

Received: 06.01.2025 **Revision received:** 07.02.2025. **Accepted:** 17.03.2025. **Published:** 31.03.2025.

Введение / Introduction

Антидепрессанты являются наиболее часто назначаемым классом лекарств [1]. Селективные ингибиторы обратного захвата серотонина (СИОЗС) являются фармакотерапией первой линии при различных аффективных и тревожных расстройствах, к которым относится и смешанное тревожно-депрессивное расстройство.

Генетические факторы играют важную роль в изменении реакции на антидепрессанты. Моноаминергическая система (включая серотонин, дофамин и норадреналин) постулируется, как один из наиболее важных нейробиологических путей [2]. Белок-переносчик серотонина (5-НТТ), участвует в процессе повторного захвата серотонина в пресинаптических нейронах. 5-НТТ влияет на уровень серотонина в синаптической щели, который является одной из основных мишеней для антидепрессантов, особенно для СИОЗС [2, 3]. Фермент триптофан гидроксилаза *TPH1* играет важную роль в синтезе серотонина и определяет скорость реакции биосинтеза этого нейромедиатора [4].

Большое число фармакогенетических исследований эффективности и переносимости СИОЗС посвящены изучению функциональных полиморфных вариантов *rs4795541* (5-HTTLPR) в промоторной области гена *SLC6A4* и *rs1800532* гена *TPH1* [1, 4].

В гене *TPH1* обнаружен полиморфный вариант *rs1800532 C>A*, который находится в месте потенциального связывания фактора транскрипции GATA. Данный полиморфизм может влиять на экспрессию гена, регулируя процессинг пре-мРНК. [4]. Известно, что носительство аллеля *rs1800532*A* сопряжено с повышенной экспрессией гена *TPH1* [4].

Биаллельный полиморфный вариант *rs4795541* гена *SLC6A4* характеризуется наличием двух аллельных вариантов: короткого аллеля S, ассоциированного с пониженной экспрессией белка-переносчика серотонина и длинного аллеля L, который, напротив, связан с повышенной экспрессией. Установлено,

что более низкую эффективность обратного захвата серотонина, приводящую к более высоким уровням серотонина, имеют носители аллеля S [2]. Результаты ряда исследований свидетельствуют о существовании расовых и этнических различий в эффективности СИОЗС при изучении полиморфного варианта *rs4795541* гена *SLC6A4* [3, 5].

Целью данного исследования явилось выявление фармакогенетических маркеров эффективности фармакотерапии сертралином по полиморфным вариантам *rs4795541* гена *SLC6A4* и *rs1800532* гена *TPH1* у больных со смешанным тревожно-депрессивным расстройством из Республики Башкортостан.

Материалы и методы / Materials and methods

В рамках фармакогенетического исследования эффективности сертралина, были изучены 96 пациентов с диагнозом смешанное тревожно-депрессивное расстройство (F 41.2) из республики Башкортостан. Средний возраст больных составил $46,22 \pm 1,57$ лет. От каждого больного получено подписанное информированное согласие.

Критерии исключения: наличие других психических расстройств; применение в терапии иных психотропных препаратов.

Пациенты получали сертралин в дозе 50–100 мг в сутки с 1 по 42 день стационарного лечения. Оценка эффективности терапии сертралином проводилась с помощью психометрических шкал [6] (депрессии Монтгомери-Асберга MADRS, депрессии Гамильтона HAM-D (HDRS); депрессии Бека BDI (самоопросник), тревоги Бека BAI (самоопросник); госпитальной шкалы тревоги и депрессии (самоопросник) HADS, включающая в себя 2 подшкалы (HADS-D для оценки депрессии и HADS-A для оценки тревоги) и осуществлялась за день до начала терапии, а также на 14-, 28- и 42-й дни. Полученные результаты оценивались в баллах.

Анализ однонуклеотидных полиморфных вариантов (ОНП) *rs4795541* гена *SLC6A4* и *rs1800532* гена

TPH1 проводили методом полимеразной цепной реакции в режиме реального времени на амплификаторе CFX96 (Bio-Rad, США) с использованием коммерческих наборов реагентов компании «Синтол» (Россия).

Статистическая обработка полученных результатов осуществлялась с помощью программ SPSS v. 13.0. Для установления значимости фармакогенетических параметров как предикторов эффективности и безопасности фармакотерапии, применялись методы непараметрической статистики. Для оценки достоверности различий применяли критерий Манна–Уитни, критерия Бенджамини–Хохберга. Непрерывные (количественные) данные представлены в виде медианы, интерквартильного размаха (ИКР), минимума и максимума. Порядковые, категориальные и качественные данные представлены в виде абсолютных частот (количества наблюдений) и относительных частот (процентов). Сравнение нескольких выборок непрерывных данных производилось с помощью Н-теста Краскела — Уоллиса (для данных, не подчиняющихся закону нормального распределения).

Проведение исследования было одобрено локальным биоэтическим комитетом ИБГ УФИЦ РАН.

Результаты / Results

Результаты фармакогенетического анализа по исследованным ОНП *rs4795541* гена *SLC6A4* и *rs7997012* гена *TPH1* представлены в табл. 1, 2.

Распределение частот генотипов полиморфного варианта *rs4795541* гена *SLC6A4* соответствовало равновесию Харди–Вайнберга $\chi^2 = 0,594$; $p = 0,441$.

Из табл. 1 видны изменения количества баллов по подшкале HADS-D между носителями разных генотипов *rs4795541* гена *SLC6A4*. Статистически значимые различия обнаружены на HADS0 $p_{\text{fdr}} < 0,05$ (табл.).

Статистически значимые различия между носителями разных генотипов *rs4795541* гена *SLC6A4* по шкале HDRS наблюдались во все дни исследования за счёт более высоких баллов у носителей генотипа *rs4795541**L/L гена *SLC6A4*: HDRS0, HDRS14, HDRS28, HDRS42 $p_{\text{fdr}} < 0,05$ (табл.).

В результате сравнения баллов по шкале MADRS, были выявлены статистически значимые различия в выраженности депрессивной симптоматики между носителями разных генотипов на MADRS28 $p_{\text{fdr}} < 0,05$ за счёт более высоких баллов у носителей генотипа *rs4795541**L/L (табл.).

Распределение частот генотипов полиморфного варианта *rs1800532* гена *TPH1* соответствовало равновесию Харди–Вайнберга $\chi^2 = 3,539$; $p = 0,094$.

Сравнение баллов по подшкалам HADS-A и HADS-D у носителей разных генотипов по ОНП *rs1800532* гена *TPH1* выявило, что от момента начала исследования до 28-го дня, сравниваемы группы были сопоставимы по изучаемому показателю. На 42-й день исследования наблюдались статисти-

чески значимые различия между носителями разных генотипов по шкале HADS42 $p_{\text{fdr}} < 0,001$ и HADS42 $p_{\text{fdr}} = 0,013$. Более выраженная тревожная и депрессивная симптоматика наблюдалась у носителей генотипа *rs1800532**A/A (табл.).

Сравнение баллов по шкале HDRS у носителей разных генотипов *rs1800532* гена *TPH1* выявило статистически значимые различия во все оценочные дни $p_{\text{fdr}} < 0,05$ кроме HDRS28 $p_{\text{fdr}} = 0,052$. Более выраженная депрессивная симптоматика наблюдалась у носителей генотипа *rs1800532**A/A (табл.).

Кроме того, сравнение баллов по шкале BAI продемонстрировало статистически значимые различия между носителями разных генотипов *rs1800532* гена *TPH1* на BAI28-й $p_{\text{fdr}} = 0,040$ и BAI42-й $p_{\text{fdr}} < 0,001$ дни исследования за счёт более выраженной тревожной симптоматики у носителей генотипа *rs1800532**A/A (см. табл. 1).

В результате сравнения баллов по шкале MADRS, были выявлены статистически значимые различия в выраженности депрессивной симптоматики между носителями разных генотипов на MADRS42 $p_{\text{fdr}} < 0,001$ за счёт более высоких баллов у носителей генотипа *rs1800532**A/A (табл.).

Обсуждение / Discussion

В рамках данного исследования была предпринята попытка провести фармакогенетическое исследование с целью выявления фармакодинамических генетических маркеров, влияющих на эффективность сертралина у пациентов со смешанным тревожно-депрессивным расстройством из республики Башкортостан по полиморфным вариантам *rs4795541* гена *SLC6A4* и *rs7997012* гена *TPH1*. Подобные исследования единичны и противоречивы как в мире, так и в России [3, 4, 7–9, 11–15, 17–19].

В ходе изучения совместного влияния ОНП генов *SLC6A4* и *TPH1* с ответом на СИОЗС у пациентов с биполярным аффективным расстройством, было обнаружено, что ключевым фактором, определяющим эффективность антидепрессантов, является ОНП *rs4795541* гена *SLC6A4*, тогда как ОНП *rs7997012* гена *TPH1* — нет [7].

В результате данного исследования, можно предположить, что генотип *rs7997012**A/A можно рассматривать в качестве маркера низкой эффективности терапии сертралина, что согласуется с рядом исследований [8, 9]. Так, наши результаты подтверждают выводы корейских коллег, которые обнаружили связь между генотипами *rs7997012* A/A и *rs7997012* A/C и низкой эффективностью циталопрама при лечении большого депрессивного расстройства (БДР) [8], а также результатами ряда других исследований, показавших снижение эффективности других СИОЗС — пароксетина и флувоксамина БДР [7]. В исследовании, направленном на поиск взаимосвязи ОНП *rs7997012*

Таблица 1

Данные психометрических шкал у пациентов, получавших сертралин, в разные дни исследования по rs1800532 гена TRH1

Table 1

Data from psychometric scales in patients receiving sertraline on different days of the study for rs1800532 of the TRH1 gene

Показатель	генотипы		p	генотипы		p	генотипы		p	p (для 3 групп)	p _{adj} (для 3 групп)
	C/C	C/A		C/A	A/A		C/A	A/A			
HADSD0	13 [10;16]	14 [10;17]	0,557	14 [10;17]	10 [10;12]	0,054	10 [10;12]	13 [10;16]	0,12	0,140	0,228
HADSD14	11 [10;12]	11 [10;13]	0,768	11 [10;13]	10 [10;10]	0,603	10 [10;10]	11 [10;12]	0,299	0,754	0,803
HADSD28	8 [7;8]	8 [5;9]	0,629	8 [5;9]	8 [8;8]	0,138	8 [8;8]	8 [7;8]	0,059	0,221	0,316
HADSD42	4 [3;7]	3 [2;6]	0,229	3 [2;6]	7 [7;7]	< 0,001	7 [7;7]	4 [3;7]	0,099	0,003	0,013
HADSA0	10 [9;18]	12 [8;16]	0,941	12 [8;16]	10 [10;13]	0,691	10 [10;13]	10 [9;18]	0,929	0,970	0,983
HADSA14	10 [9;12]	12 [8;13]	0,49	12 [8;13]	10 [10;11]	0,593	10 [10;11]	10 [9;12]	0,554	0,713	0,780
HADSA28	8 [7;8]	8 [4;8]	0,164	8 [4;8]	8 [8;8]	0,235	8 [8;8]	8 [7;8]	0,517	0,241	0,331
HADSA42	5 [3;7]	3 [1;6]	0,049	3 [1;6]	7 [7;8]	< 0,001	7 [7;8]	5 [3;7]	0,028	< 0,001	< 0,001
HDRS0	39 [21;43]	28 [18;36]	0,024	28 [18;36]	43 [17;43]	0,028	43 [17;43]	39 [21;43]	0,202	0,015	0,042
HDRS14	26 [13;32]	18 [14;27]	0,087	18 [14;27]	43 [14;43]	0,011	43 [14;43]	26 [13;32]	0,032	0,012	0,038
HDRS28	19 [12;29]	10 [6;18]	0,003	10 [6;18]	26 [9;31]	0,013	26 [9;31]	19 [12;29]	0,383	0,02	0,052
HDRS42	9 [6;13]	6 [2;14]	0,06	6 [2;14]	14 [14;14]	< 0,001	14 [14;14]	9 [6;13]	0,001	< 0,001	< 0,001
BDI0	19 [18;41]	19 [17;41]	0,577	19 [17;41]	18 [16;18]	0,091	18 [16;18]	19 [18;41]	0,02	0,105	0,193
BDI14	22 [18;29]	20 [12;5;29]	0,405	20 [12;5;29]	18 [15;18]	0,152	18 [15;18]	22 [18;29]	0,011	0,101	0,191
BDI28	10 [9;15]	10 [5;20]	0,815	10 [5;20]	9 [9;9]	0,172	9 [9;9]	10 [9;15]	0,009	0,146	0,232
BDI42	6 [5;8]	6 [1;10]	0,107	6 [1;10]	9 [8;9]	0,037	9 [8;9]	6 [5;8]	0,02	0,029	0,070
MADRS0	32 [28;38]	29 [18;36]	0,306	29 [18;36]	30 [20;34]	0,937	30 [20;34]	32 [28;38]	0,222	0,480	0,560
MADRS14	28 [20;30]	23 [12;32]	0,298	23 [12;32]	30 [8;34]	0,239	30 [8;34]	28 [20;30]	0,359	0,332	0,423
MADRS28	12 [10;16]	12 [4;16]	0,199	12 [4;16]	22 [4;26]	0,003	22 [4;26]	12 [10;16]	0,337	0,019	0,051
MADRS42	4 [0;10]	2 [0;4]	0,089	2 [0;4]	14 [8;14]	< 0,001	14 [8;14]	4 [0;10]	0,031	< 0,001	< 0,001
BAI0	34 [10;43]	21 [11;35]	0,056	21 [11;35]	31 [15;34]	0,288	31 [15;34]	34 [10;43]	0,275	0,113	0,198
BAI14	31 [14;34]	19 [10;5;38]	0,559	19 [10;5;38]	31 [13;34]	0,595	31 [13;34]	31 [14;34]	0,965	0,779	0,814
BAI28	16 [7;23]	10 [5;20]	0,034	10 [5;20]	21 [6;22]	0,008	21 [6;22]	16 [7;23]	0,827	0,013	0,040
BAI42	12 [4;16]	4 [2;10]	0,004	4 [2;10]	18 [18;20]	< 0,001	18 [18;20]	12 [4;16]	0,003	< 0,001	< 0,001

Примечания: *pu — MannWhitney; **pkw — Kruskal Wallis.

Notes: *pu — MannWhitney; **pkw — Kruskal Wallis.

Таблица 2
Table 2

Данные психометрических шкал у пациентов, получающих сертралин, в разные дни исследования по rs4795541 гена SLC6A4

Data on psychometric scales in patients receiving sertraline on different days of the study for rs4795541 of the SLC6A4 gene

Показатель	генотипы		p	генотипы		p	генотипы		p	p (для 3 групп)	p _Ф (для 3 групп)
	L/L	L/S		L/S	SS		S/S	L/L			
HADS0	14 [10;16]	12 [10;17]	0,623	12 [10;17]	6 [2,5;11,5]	0,002	6 [2,5;11,5]	14 [10;16]	0,001	0,003	0,012
HADS14	12 [10;14]	10 [10;12]	0,026	10 [10;12]	10,5 [5;12]	0,611	10,5 [5;12]	12 [10;14]	0,072	0,041	0,084
HADS28	8 [7;10]	8 [5;8]	0,001	8 [5;8]	7 [3,5;7,5]	0,144	7 [3,5;7,5]	8 [7;10]	0,002	< 0,001	< 0,001
HADS42	6 [3;8]	4 [2;7]	0,051	4 [2;7]	4 [1,5;7,5]	0,919	4 [1,5;7,5]	6 [3;8]	0,25	0,126	0,198
HADSA0	10 [10;16]	10 [9;18]	0,458	10 [9;18]	15 [9;16]	0,839	15 [9;16]	10 [10;16]	0,475	0,756	0,778
HADSA14	10 [10;13]	10 [8;12]	0,142	10 [8;12]	11 [6;12,5]	0,92	11 [6;12,5]	10 [10;13]	0,589	0,361	0,436
HADSA28	8 [6,5;8]	8 [4;8]	0,051	8 [4;8]	8,5 [4;10]	0,091	8,5 [4;10]	8 [6,5;8]	0,435	0,076	0,144
HADSA42	5 [3;8]	4 [2;6]	0,038	4 [2;6]	5 [1,5;10,5]	0,362	5 [1,5;10,5]	5 [3;8]	0,929	0,124	0,198
HDRS0	30 [17;43]	37 [19;43]	0,391	37 [19;43]	19 [8;30]	0,006	19 [8;30]	30 [17;43]	0,006	0,011	0,033
HDRS14	24 [14;43]	27 [15;32]	0,807	27 [15;32]	13 [7,5;17]	0,002	13 [7,5;17]	24 [14;43]	0,001	0,003	0,012
HDRS28	19 [9;29]	17 [7;19]	0,182	17 [7;19]	8 [3,5;9,5]	0,004	8 [3,5;9,5]	19 [9;29]	< 0,001	0,001	0,008
HDRS42	14 [6;15]	6 [3;13]	0,001	6 [3;13]	5 [1;11]	0,420	5 [1;11]	14 [6;15]	0,012	0,002	0,012
BDI0	19 [18;37]	18 [17;41]	0,130	18 [17;41]	15 [3;42]	0,687	15 [3;42]	19 [18;37]	0,375	0,289	0,368
BDI14	20 [17;29]	18 [13;27]	0,019	18 [13;27]	22 [12;32]	0,229	22 [12;32]	20 [17;29]	0,659	0,062	0,121
BDI28	10 [9;21]	9 [5;15]	0,012	9 [5;15]	6,5 [1;15,5]	0,481	6,5 [1;15,5]	10 [9;21]	0,076	0,022	0,051
BDI42	8 [4;10]	6 [1;8]	0,038	6 [1;8]	5,5 [1;17]	0,687	5,5 [1;17]	8 [4;10]	0,535	0,133	0,202
MADRS0	30 [22;36]	31,5 [24;38]	0,866	31,5 [24;38]	18 [4;45]	0,132	18 [4;45]	30 [22;36]	0,132	0,314	0,393
MADRS14	30 [18;34]	23 [16;30]	0,130	23 [16;30]	20 [10;31]	0,451	20 [10;31]	30 [18;34]	0,184	0,198	0,267
MADRS28	14 [12;22]	10 [4,5;15]	0,004	10 [4,5;15]	8 [3;15]	0,278	8 [3;15]	14 [12;22]	0,017	0,004	0,013
MADRS42	8 [0;14]	2 [0;6]	0,030	2 [0;6]	1 [0;15]	0,578	1 [0;15]	8 [0;14]	0,322	0,098	0,181
BAI0	30 [10;35]	31 [14;35]	0,935	31 [14;35]	17 [2,5;38]	0,271	17 [2,5;38]	30 [10;35]	0,133	0,376	0,446
BAI14	30 [13;34]	31 [11;34]	1,000	31 [11;34]	13,5 [8;27]	0,270	13,5 [8;27]	30 [13;34]	0,093	0,323	0,397
BAI28	20 [6;22]	14 [5;21]	0,292	14 [5;21]	10,5 [4,5;16]	0,315	10,5 [4,5;16]	20 [6;22]	0,051	0,152	0,226
BAI42	10 [2;20]	4 [3;12]	0,089	4 [3;12]	2,5 [0;8,5]	0,107	2,5 [0;8,5]	10 [2;20]	0,010	0,02	0,048

Примечания: *pu — MannWhitney; **pkw — Kruskal Wallis.
Notes: *pu — MannWhitney; **pkw — Kruskal Wallis.

гена *TPH1* с эффективностью пароксетина у больных европейцев с униполярной депрессией, вместе с плацебо или пиндололом в двойном слепом тесте в течение 4 недель, была выявлена связь генотипов *rs7997012*A/A* и *rs7997012*A/C* с низкой эффективностью пароксетина, по сравнению с *rs7997012*C/C*. Напротив, в группе, принимавшей пиндолол, такой разницы не наблюдалось. В ходе исследования было установлено, что такие факторы, как пол, наличие или отсутствие психических расстройств, степень выраженности депрессивных симптомов и концентрация пароксетина в плазме крови не оказывают влияния на результат [10].

Результаты ряда других исследований показали, что уровень ремиссии при лечении циталопрамом был хуже у пациентов с БДР с генотипами *rs7997012*A/A* и *rs7997012*A/C*, чем у пациентов с генотипом *rs7997012*C/C*. Учёные предполагают, что ген *TPH1* вероятно является модулятором антидепрессивной активности, особенно, в случаях лечения ремиссии [8, 11].

В результате данного исследования, можно предположить, что в качестве маркера низкой эффективности терапии сертралином, можно рассматривать генотип *rs4795541*L/L* гена *SLC6A4*.

Напротив, некоторыми научными коллективами была выявлена ассоциация генотипа *rs4795541*S/S* с меньшей эффективностью СИОЗС и повышенным риском развития нежелательных побочных реакций по сравнению с генотипами гомозиготными или гетерозиготными по аллелю *rs4795541*L* [3, 4, 12–15]. Метаанализ, включивший данные 1435 европейцев, продемонстрировал более низкие показатели ремиссии и эффективности СИОЗС у носителей аллеля *rs4795541*S* [16]. В тоже время, в результате ряда других исследований [17, 18], включая STAR*D, крупнейшее на сегодняшний день исследование по размеру выборки [17–19], ассоциации данного ОНП *rs4795541* гена *SLC6A4* с ответом на СИОЗС не выявлено. Вероятно, в основе этого могут лежать этнические различия изучаемых групп [3, 5].

Известно, о различиях в частоте встречаемости аллеля *rs4795541*S* в разных популяциях. Так, если в европейских популяциях аллель *rs4795541*S* встречается с частотой равной 35–50 %, то в азиатских популяциях она повышается до 72–82 % [5]. Таким образом, изучение данного полиморфного варианта в азиатских популяциях на небольших выборках может оказаться недостаточным для обнаружения более тонкого эффекта.

Противоречивость полученных результатов, помимо этнической принадлежности индивидов, может быть связана с классом антидепрессантов, а также с критериями включения и исключения и основными характеристиками исследуемых выборок больных, которые требуют дальнейших исследований. Так, по данным метаанализа была обнаружена ассоциация аллеля *rs4795541*L* с лучшим ответом и более длительной ремиссией при приёме СИОЗС у европейцев, а у азиатов не установлена, что вероятно, может быть связано с разной частотой аллеля *rs4795541*L* в этих популяциях. Частота аллеля *rs4795541*L* у европейцев колебалась от 50 до 70 % в большинстве включённых исследований в данный метаанализ, что аналогично предыдущим исследованиям [20]. Согласно результатам другого метаанализа взаимосвязи ОНП *rs4795541* гена *SLC6A4* с эффективностью СИОЗС, в котором были проанализированы 33 исследования, было установлено, что прогностическая значимость данного полиморфизма для азиатской популяции низка [21].

Ограничения исследования / Limitations of the study

Необходимо отметить, что данное исследование имело ряд ограничений. Во-первых, исследование является пилотным и выполнено на небольшом количестве пациентов. Второе ограничение связано с этнической принадлежностью пациентов, проживающих в Республике Башкортостан. Полученные результаты нельзя экстраполировать напрямую на всех пациентов и при внедрении персонализированных программ к фармакотерапии следует учитывать этнические особенности в частоте полиморфных вариантов.

Заключение / Conclusion

Впервые, в подтверждении гипотезы о том, что полиморфные варианты генов *SLC6A4* и *TPH1* могут являться предикторами ответа на СИОЗС, показан фармакогенетический эффект полиморфных вариантов *rs4795541* гена *SLC6A4* и *rs7997012* гена *TPH1* у больных с тревожно-депрессивным расстройством из Республики Башкортостан. Результаты исследования являются предварительными, необходимо проведение исследования на больших выборках, а также на выборках из других регионов РФ.

ДОПОЛНИТЕЛЬНАЯ ИНФОРМАЦИЯ

Конфликт интересов

Авторы заявляют об отсутствии конфликта интересов.

Участие авторов

Гареева А. Э. — разработка дизайна экспериментального исследования, интерпретация результатов, написание текста рукописи; *Бородина Л. С., Михайлова Е. Г.* — сбор и систематизация данных; *Поздняков С. А.* — проведение генотипирования; *Тимербулатов И. Ф.* — организация сбора фактического материала, редактирование, финальное утверждение рукописи.

Финансирование

Исследование выполнено при поддержке гранта Российского научного фонда № 24-25-00378, <https://rscf.ru/project/24-25-00378/>.

ADDITIONAL INFORMATION

Conflict of interests

The authors declare no conflict of interest.

Authors' participation

Gareeva AE — development of the design of the experimental study, interpretation of the results, writing the text of the manuscript; *Borodina LS, Mikhailova EG* — data collection and systematization; *Pozdnyakov SA* — genotyping; *Timerbulatov IF* — organization of the collection of factual material, editing, final approval of the manuscript.

Funding

The study was supported by the Russian Science Foundation grant No. 24-25-00378, <https://rscf.ru/project/24-25-00378/>.

СВЕДЕНИЯ ОБ АВТОРАХ

Гареева Анна Эмировна — к. м. н., д. б. н., доцент, в. н. с. лаборатории молекулярной генетики человека Института биохимии и генетики УФИЦ РАН, Уфа, Российская Федерация; профессор кафедры наркологии ФГБОУ ДПО РМАНПО Минздрава России, Москва, Российская Федерация; в. н. с. лаборатории перспективных медицинских проектов, Кемеровский государственный университет, Кемерово, Российская Федерация

Автор, ответственный за переписку

e-mail: annagareeva@yandex.ru

ORCID ID: <https://orcid.org/0000-0003-0254-3917>

РИНЦ SPIN-код: 3336-9953

Бородина Лирида Сагитовна — врач-психиатр-нарколог ГБУЗ РКНД МЗ РБ, Уфа, Российская Федерация

e-mail: slice92@yandex.ru

ORCID ID: <https://orcid.org/0000-0001-5116-0790>

Михайлова Елена Геннадиевна — врач-психиатр-нарколог, заведующая отделением ГБУЗ РКНД МЗ РБ, Уфа, Российская Федерация

e-mail: mih_elena75@mail.ru

ORCID ID: <https://orcid.org/0009-0007-2136-2931>

РИНЦ SPIN-код: 5017-0200

Поздняков Сергей Александрович — младший научный сотрудник ГБУЗ «МНПЦ наркологии ДЗМ», Москва, Российская Федерация

e-mail: segeus@gmail.com

ORCID ID: <https://orcid.org/0000-0002-5198-6637>

ABOUT THE AUTHORS

Anna E. Gareeva — PhD, Cand. Sci. (Med), Dr. Sci. (Biology), Associate Professor, Leading Researcher, Laboratory of Human Molecular Genetics UFRC RAS, Ufa, Russian Federation; Professor of the Department of Narcology, Russian Medical Academy of Continuous Professional Education, Moscow, Russian Federation; Leading Researcher at the Laboratory of Advanced Medical Projects, Kemerovo State University, Kemerovo, Russian Federation

Corresponding autor

e-mail: annagareeva@yandex.ru

ORCID ID: <https://orcid.org/0000-0003-0254-3917>

RSCI SPIN code: 3336-9953

Lirida S. Borodina — psychiatrist-narcologist, Republican Clinical Narcological Dispensary MOH Republic of Bashkortostan, Ufa, Russian Federation

e-mail: slice92@yandex.ru

ORCID ID: <https://orcid.org/0000-0001-5116-0790>

Elena G. Mikhailova — psychiatrist-narcologist, head of department Republican Clinical Narcological Dispensary MOH Republic of Bashkortostan, Ufa, Russian Federation

e-mail: mih_elena75@mail.ru

ORCID ID: <https://orcid.org/0009-0007-2136-2931>

RSCI SPIN code: 5017-0200

Sergei A. Pozdnyakov — Junior Researcher Moscow Scientific and Practical Center for Narcology, Moscow Health Department, Moscow, Russian Federation

e-mail: segeus@gmail.com

ORCID ID: <https://orcid.org/0000-0002-5198-6637>

Тимербулатов Ильгиз Фаритович — д. м. н., доцент, главный врач ГБУЗ МО «ЦКПБ им. Ф.А. Усольцева» Москва, Российская Федерация; заведующий кафедрой наркологии, профессор кафедры психотерапии ФГБОУ ДПО РМАНПО Минздрава России, Москва, Российская Федерация; профессор кафедры психиатрии, наркологии и психотерапии лечебного факультета НОИ клинической медицины им. Н.А. Семашко ФГБОУ ВО «Российский университет медицины» Минздрава России, Москва, Российская Федерация
e-mail: iftdoc@mail.ru
ORCID ID: <https://orcid.org/0000-0001-5241-6073>
РИНЦ SPIN-код: 4176-5922

Ilgiz F. Timerbulatov — PhD, Dr. Sci. (Med.), Associate Professor, Chief Physician, Central Clinical Psychiatric Hospital named FA Usoltseva, Moscow, Russian Federation; Head of the Department of Narcology, Professor of the Department of Psychotherapy, Russian Medical Academy of Continuous Professional Education, Moscow, Russian Federation; Professor of the Department of Psychiatry, Narcology and Psychotherapy, Faculty of Medicine; Scientific and Educational Institute of Clinical Medicine named NA Semashko FSBEI HE «ROSUNIMED» of MOH of Russia, Moscow, Russian Federation
e-mail: iftdoc@mail.ru
ORCID ID: <https://orcid.org/0000-0001-5241-6073>
RSCI SPIN code: 4176-5922

Список литературы / References

1. Botton MR, Yang Y, Scott ER, et al. Phased Haplotype Resolution of the SLC6A4 Promoter Using Long-Read Single Molecule Real-Time (SMRT) Sequencing. *Genes (Basel)*. 2020 Nov 12;11(11):1333. doi: 10.3390/genes11111333.
2. Zhu J, Klein-Fedyshin M, Stevenson JM. Serotonin Transporter Gene Polymorphisms and Selective Serotonin Reuptake Inhibitor Tolerability: Review of Pharmacogenetic Evidence. *Pharmacotherapy*. 2017 Sep;37(9):1089-1104. doi: 10.1002/phar.1978.
3. Stein K, Maruf AA, Müller DJ, et al. Serotonin Transporter Genetic Variation and Antidepressant Response and Tolerability: A Systematic Review and Meta-Analysis. *J Pers Med*. 2021 Dec 9;11(12):1334. doi: 10.3390/jpm11121334.
4. Brunoni AR, Carracedo A, Amigo OM, et al. Association of BDNF, HTR2A, TPH1, SLC6A4, and COMT polymorphisms with tDCS and escitalopram efficacy: ancillary analysis of a double-blind, placebo-controlled trial. *Braz J Psychiatry*. 2020 Apr;42(2):128-135. doi: 10.1590/1516-4446-2019-0620.
5. Porcelli S, Drago A, Fabbri C, et al. Pharmacogenetics of antidepressant response. *J Psychiatry Neurosci*. 2011 Mar;36(2):87-113. doi: 10.1503/jpn.100059.
6. Zastrozhin MS, Grishina EA, Denisenko NP, et al. Effects of CYP2D6 genetic polymorphisms on the efficacy and safety of fluvoxamine in patients with depressive disorder and comorbid alcohol use disorder. *Pharmacogenomics Pers Med*. 2018 Jun 29;11:113-119. doi: 10.2147/PGPM.S160763.
7. Serretti A, Cusin C, Rossini D, et al. Further evidence of a combined effect of SERTPR and TPH on SSRIs response in mood disorders. *Am J Med Genet B Neuropsychiatr Genet*. 2004 Aug 15;129B(1):36-40. doi: 10.1002/ajmg.b.30027.
8. Ham BJ, Lee BC, Paik JW, et al. Association between the tryptophan hydroxylase-1 gene A218C polymorphism and citalopram antidepressant response in a Korean population. *Prog Neuropsychopharmacol Biol Psychiatry*. 2007 Jan 30;31(1):104-7. doi: 10.1016/j.pnpbp.2006.08.001.
9. Secher A, Bukh J, Bock C, et al. Antidepressive-drug-induced bodyweight gain is associated with polymorphisms in genes coding for COMT and TPH1. *Int Clin Psychopharmacol*. 2009 Jul;24(4):199-203. doi: 10.1097/YIC.0b013e32832d6be2.
10. Serretti A, Zanardi R, Cusin C, et al. Tryptophan hydroxylase gene associated with paroxetine antidepressant activity. *Eur Neuropsychopharmacol*. 2001 Oct;11(5):375-80. doi: 10.1016/s0924-977x(01)00113-4.
11. Arias B, Fabbri C, Gressier F, et al. TPH1, MAOA, serotonin receptor 2A and 2C genes in citalopram response: possible effect in melancholic and psychotic depression. *Neuropsychobiology*. 2013;67(1):41-7. doi: 10.1159/000343388.
12. Calabrò M, Fabbri C, Crisafulli C, et al. The serotonin transporter and the activity regulated cytoskeleton-associated protein genes in antidepressant response and resistance: 5-HTTLPR and other variants. *Hum Psychopharmacol*. 2018 Nov;33(6):e2682. doi: 10.1002/hup.2682.
13. Huezó-Díaz P, Uher R, Smith R, et al. Moderation of antidepressant response by the serotonin transporter gene. *Br J Psychiatry*. 2009 Jul;195(1):30-8. doi: 10.1192/bjp.bp.108.062521.
14. Smeraldi E, Zanardi R, Benedetti F, et al. Polymorphism within the promoter of the serotonin transporter gene and antidepressant efficacy of fluvoxamine. *Mol Psychiatry*. 1998 Nov;3(6):508-11. doi: 10.1038/sj.mp.4000425.
15. Zanardi R, Benedetti F, Di Bella D, et al. Efficacy of paroxetine in depression is influenced by a functional polymorphism within the promoter of the serotonin transporter gene. *J Clin Psychopharmacol*. 2000 Feb;20(1):105-7. doi: 10.1097/00004714-200002000-00021.
16. Serretti A, Kato M, De Ronchi D, Kinoshita T. Meta-analysis of serotonin transporter gene promoter polymorphism (5-HTTLPR) association with selective serotonin reuptake inhibitor efficacy in depressed patients. *Mol Psychiatry*. 2007 Mar;12(3):247-57. doi: 10.1038/sj.mp.4001926.
17. Wilkie MJ, Smith G, Day RK, et al. Polymorphisms in the SLC6A4 and HTR2A genes influence treatment outcome following antidepressant therapy. *Pharmacogenomics J*. 2009 Feb;9(1):61-70. doi: 10.1038/sj.tpj.6500491.
18. Poland RE, Lesser IM, Wan YJ, et al. Response to citalopram is not associated with SLC6A4 genotype in African-Americans and Caucasians with major depression. *Life Sci*. 2013 May 30;92(20-21):967-70. doi: 10.1016/j.lfs.2013.03.009.
19. Hu XZ, Rush AJ, Charney D, et al. Association between a functional serotonin transporter promoter polymorphism and citalopram treatment in adult outpatients with major depression. *Arch Gen Psychiatry*. 2007 Jul;64(7):783-92. doi: 10.1001/archpsyc.64.7.783.
20. Smits KM, Smits LJ, Schouten JS, et al. Influence of SERTPR and STin2 in the serotonin transporter gene on the effect of selective serotonin reuptake inhibitors in depression: a systematic review. *Mol Psychiatry*. 2004 May;9(5):433-41. doi: 10.1038/sj.mp.4001488.
21. Porcelli S, Fabbri C, Serretti A. Meta-analysis of serotonin transporter gene promoter polymorphism (5-HTTLPR) association with antidepressant efficacy. *Eur Neuropsychopharmacol*. 2012 Apr;22(4):239-58. doi: 10.1016/j.euroneuro.2011.10.003.