

УДК 616.89-008.454:575.174.015.3:615.214:616-036.66:616-089.17

Для цитирования: Вялова Н.М., Симуткин Г.Г., Иванова С.А. Прогнозирование эффективности фармакотерапии у больных депрессивными расстройствами на основе генетических показателей. Сибирский вестник психиатрии и наркологии. 2024. № 3 (124). С. 28-35. [https://doi.org/10.26617/1810-3111-2024-3\(124\)-28-35](https://doi.org/10.26617/1810-3111-2024-3(124)-28-35)

Прогнозирование эффективности фармакотерапии у больных депрессивными расстройствами на основе генетических показателей

Вялова Н.М., Симуткин Г.Г., Иванова С.А.

НИИ психического здоровья, Томский национальный исследовательский медицинский центр Российской академии наук
Россия, 634014, Томск, ул. Алеутская, 4

РЕЗЮМЕ

Введение. Депрессия как полифакторное, гетерогенное заболевание предопределяется не только неблагоприятными средовыми факторами, но и воздействием многих генов, их взаимодействием между собой, что обосновывает целесообразность использования при оценке и прогнозе депрессивной симптоматики генетических методов лабораторной диагностики. **Цель:** разработка медицинской технологии прогноза ремиссии у больных депрессивными расстройствами в ходе получаемой психофармакотерапии на основе генетических показателей. **Материалы и методы.** В исследование включено 339 пациентов с депрессивными расстройствами (F32 и F33 по МКБ-10), проходивших курс лечения в клинике НИИ психического здоровья Томского НИМЦ. Средний возраст пациентов составил $49,7 \pm 11,6$ года. Тяжесть текущего депрессивного эпизода оценивалась по шкале депрессии Гамильтона (HDRS-17). Оценку наличия ремиссии проводили на 28-й день терапии. Проведено выделение геномной ДНК пациентов с последующим генотипированием методом ПЦР в реальном времени. **Результаты.** Разработана новая медицинская технология, в которой представлен метод прогнозирования эффективности фармакотерапии у больных депрессивными расстройствами на основе определения клинических, социально-демографических и молекулярно-генетических показателей. С применением логистической регрессии установлена статистически значимая ассоциация ремиссии с 6 полиморфизмами: rs946961, rs943190 и rs8341 гена нейрональной киназы *PIP5KA2*, rs7997012 гена рецептора серотонина *HTR2A*, rs17326429 гена рецептора серотонина *HTR2C*, rs3924999 гена *NRG1*. Наилучшие показатели чувствительности, специфичности и AUC получены для модели, включающей как генетические, так и негенетические предикторы (пол, возраст). **Заключение.** Предлагаемая медицинская технология может использоваться в практическом здравоохранении для прогнозирования ремиссии у больных депрессивными расстройствами на основе генотипирования ДНК, выделенной из крови, до начала лечения и для целенаправленного выбора и проведения индивидуальной терапевтической тактики у этой категории больных.

Ключевые слова: депрессия, генетика, ремиссия, полиморфизм генов, киназная система, нейротрофическая система, серотонинергическая система.

ВВЕДЕНИЕ

Анализ результатов современных эпидемиологических исследований в отношении распространенности большого депрессивного расстройства, дистимии и биполярного аффективного расстройства показывает достаточно высокую встречаемость данных расстройств среди населения в течение жизни: 6,7, 3,6 и 0,8 на 100 человек [1]. Аффективные расстройства, в частности депрессия, являются серьезным экономическим бременем для современного общества и представляют собой причину серьезных нарушений социальной адаптации у соответствующих пациентов [2, 3]. В настоящее время молекулярные и клеточные механизмы, лежащие в основе развития депрессии, мало изучены [4]. Проблема психофармакотерапии депрессивных расстройств является актуальным

вопросом психиатрии [5, 6, 7, 8]. Исследования механизмов антидепрессивных препаратов и разработка более эффективных терапевтических средств развиваются медленно [9]. Разработка и внедрение в клиническую практику новых фармакологических средств, их каждодневное назначение базируются на устоявшихся представлениях фармакологов и психиатров о механизмах действия препаратов. Вместе с тем остается насущной проблема недостаточной эффективности современных препаратов, когда эффект плацебо сравним с действием собственно лекарств [10]. Кроме того, клинический ответ на антидепрессивную терапию формируется не ранее чем через 2 недели [11, 12]. Согласно последним данным, около 40% пациентов с депрессией не достигают клинической ремиссии после приема антидепрессантов [8].

В настоящее время предполагается, что генетические факторы могут вносить значительный вклад в развитие депрессивных расстройств, их клинический полиморфизм и в формирование ответа на антидепрессивную психофармакотерапию [13]. По данным литературы, генетические особенности пациентов могут определять от 20 до 95% всех неблагоприятных фармакологических ответов: неэффективность лекарственных средств или нежелательные лекарственные реакции [14, 15, 16].

Внедрение фармакогенетических тестов в клиническую практику позволит индивидуализировано подходить к выбору психотропных препаратов и режима их дозирования, а в некоторых случаях и к тактике ведения пациентов [17, 18]. Подобные подходы лежат в основе персонализированной медицины [19]. Учитывая вышесказанное, проблема прогноза эффективности антидепрессивной терапии является крайне актуальной с точки зрения ведения пациента в ходе лечения и выбора соответствующих лекарственных препаратов и режима дозирования. Разработка методов, позволяющих индивидуализировать психофармакотерапию, является одной из важных задач фундаментальной медицины на современном этапе.

ЦЕЛЬ ИССЛЕДОВАНИЯ

Разработка медицинской технологии прогноза ремиссии у больных депрессивными расстройствами в ходе получаемой психофармакотерапии на основе генетических показателей.

МАТЕРИАЛЫ И МЕТОДЫ

Обследовано 339 пациентов с депрессивными расстройствами (275 женщин и 64 мужчины), проходивших курс лечения в отделении аффективных состояний клиники НИИ психического здоровья Томского НИМЦ. Диагностическая оценка и клиническая верификация проводились врачами-психиатрами. Средний возраст пациентов составил $49,7 \pm 11,6$ года (возрастной диапазон – от 25 до 70 лет). Исследование проводилось

в соответствии с этическими принципами проведения исследований с участием людей. Обязательным являлось наличие информированного согласия от пациентов на проведение лабораторного и генетического исследований и соблюдение врачебных предписаний.

Критерии включения: диагнозы «депрессивный эпизод» (F32) и «рекуррентное депрессивное расстройство» (F33) в соответствии с критериями МКБ-10, повторное обращение за психиатрической помощью, возраст пациентов от 25 до 70 лет, согласие пациента на участие в исследовании.

Критерии исключения: наличие сопутствующих психических расстройств и расстройств поведения, связанных с употреблением психоактивных веществ (F10-F19, МКБ-10), невротических, связанных со стрессом и соматоформных расстройств (F40-F49, МКБ-10), а также сопутствующей соматической патологии в стадии обострения, хронических воспалительных заболеваний.

Оценку тяжести текущего депрессивного эпизода выполняли с использованием шкалы депрессии Гамильтона (17-пунктный вариант, HDRS-17). Согласно количественной балльной оценке по HDRS-17, степень тяжести депрессии оценивалась как легкая (от 8 до 16 баллов), умеренная (от 17 до 23 баллов) и тяжелая (24 балла и более). Оценку наличия/отсутствия ремиссии проводили на 28-й день терапии. Значение балла по HDRS-17 менее или равное 7 интерпретировалось как наличие ремиссии. Большинство обследованных пациентов ($n=216$, 63,7%) достигли ремиссии, оцененной по шкале Гамильтона на 28-й день. Вместе с тем по итогам терапии у четверти пациентов ($n=90$, 26,5%) ремиссия отсутствовала. Социально-демографическая и клиническая характеристики обследованных пациентов с депрессивными расстройствами представлены в таблице 1.

Т а б л и ц а 1. Социально-демографические и клинические характеристики обследованных пациентов с депрессивными расстройствами

Показатель	Общая выборка	Пациенты с ремиссией	Пациенты без ремиссии
Пол (мужчины/женщины)	64/275	38/178	17/73
Возраст, лет	$49,7 \pm 11,6$	$49,4 \pm 11,5$	$51,3 \pm 10,3$
Количество эпизодов	$1,5 \pm 1,9$	$1,5 \pm 2,0$	$1,5 \pm 2,1$
Длительность заболевания, лет	$5,1 \pm 7,3$	$4,4 \pm 6,5$	$6,2 \pm 8,7$
Тяжесть депрессии (легкая/умеренная/тяжелая)	11/232/33	9/165/16	1/59/17

Предлагаемая технология включает следующие этапы: забор биологического материала (крови натошак из вены), выделение геномной ДНК из венозной крови, генотипирование ДНК.

При поступлении пациента в клинику производилось взятие образца крови из локтевой вены в пробирки фирмы BD Vacutainer с антикоагулянтом

EDTA, нанесенным на внутренние стенки пробирки. Выделение геномной ДНК проводилось стандартным фенол-хлороформным микрометодом с последующим генотипированием высокоточным методом ПЦР в реальном времени с помощью наборов TaqMan1 Validated SNP Genotyping Assay фирмы Life Technologies на приборе QuantStudio 5

(Applied Biosystems, США) (входит в ЦКП «Медицинская геномика» Томского НИМЦ).

Методология анализа заключалась в следующем. На первом этапе проведен анализ ассоциаций генетических маркеров с фактом ремиссии по типу «случай-контроль». Анализ проводили с помощью логистической регрессии, включающей в качестве предикторов генетический полиморфизм (аддитивный эффект), пол, возраст, длительность заболевания, количество депрессивных эпизодов и тяжесть заболевания. По результатам исследования для продолжения работы были выбраны полиморфизмы, r -значение которых не превышало 0,1. Логистическую регрессию применяли для построения трех предиктивных моделей, включающих факторы: 1) генетические, социально-демографические и клинические, 2) генетические, 3) социально-демографические и клинические. Для всех трех моделей были получены предсказанные значения вероятности ремиссии и таблицы переклассификации, которые использовали для расчетов статистик чувствительности, специфичности, позитивного и негативного предсказательных значений. ROC-анализ включал расчет площади под кривой чувствительности и специфичности (AUC). Все расчеты проводили в программной среде R.

РЕЗУЛЬТАТЫ И ОБСУЖДЕНИЕ

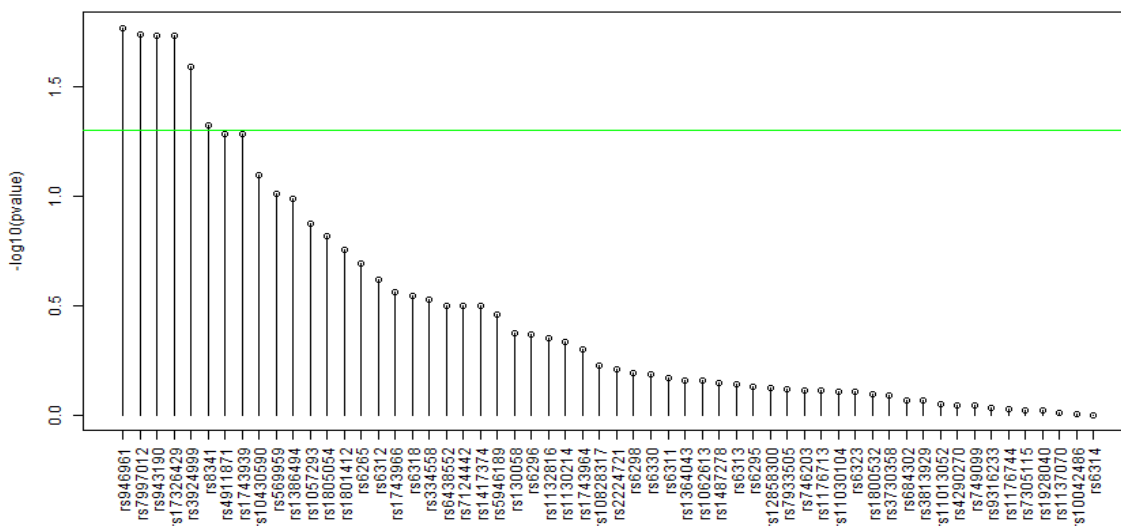
В выборке обследованных пациентов с депрессивными расстройствами социально-демографические и клинические показатели в группах с ремиссией и без ремиссии статистически значимо не отличались ($p > 0,05$), за исключением тяжести течения депрессивного расстройства. Так,

у пациентов с отсутствием ремиссии со статистически значимо ($p = 0,004$) более высокой частотой зафиксировано тяжелое течение болезни (соответственно 0,22 и 0,08 у лиц без ремиссии и с ремиссией).

По заключительным результатам ассоциативных генетических исследований разработана новая медицинская технология, представляющая собой генотип-специфический подход к прогнозированию ремиссии у больных депрессивными расстройствами в ходе психофармакотерапии на основе генотипирования ДНК, выделенной из крови.

Всего было изучено 58 однонуклеотидных полиморфизмов генов трех систем: киназной (гены *PIP5K2A*, *SGK1*, *GSK3B*, *AKT1*), нейротрофической (гены *BDNF*, *NGF*, *NRG1*) и серотонинергической (гены рецепторов серотонина *HTR1A*, *HTR1B*, *HTR2A*, *HTR2C*, *HTR3A*, *HTR3B*, *HTR6* и генов ферментов синтеза и метаболизма серотонина *MAO-A*, *TPH1*, *TPH2*). Из рассмотрения исключили 4 полиморфных варианта (rs1743940, rs9373085, rs1800042, rs33940208) с частотой редкого аллеля менее 5% и низкой эффективностью генотипирования (<80%).

С помощью статистической модели логистической регрессии была установлена статистически значимая ($p < 0,05$) ассоциация ремиссии с 6 полиморфизмами: rs946961, rs943190 и rs8341 гена нейрональной киназы *PIP5KA2*, rs7997012 гена рецептора серотонина *HTR2A*, rs17326429 гена рецептора серотонина *HTR2C*, rs3924999 гена *NRG1* (рис. 1, табл. 2).



Р и с у н о к 1. Уровень значимости (p) ($-\log_{10}$) по результатам логической регрессии для отдельных полиморфизмов. Зеленая линия соответствует номинальному уровню значимости ($\alpha = 0,05$)

Для выполнения дальнейшего анализа было выбрано 9 полиморфизмов, p -значение которых не превышало 0,01, а также для которых было прогенотипировано не менее 100 человек: rs946961 (ген *PIP5KA2*), rs7997012 (ген *HTR2A*), rs943190 (ген

PIP5KA2), rs17326429 (ген *HTR2C*), rs3924999 (ген *NRG1*), rs8341 (ген *PIP5KA2*), rs4911871 (ген *HTR2C*), rs10430590 (ген *PIP4K2A*), rs569959 (ген *HTR2C*).

Т а б л и ц а 2. Результаты логистической регрессии и характеристика исследованных полиморфизмов

SNP	Estimate	SE	Z	P	OR	LOWER	UPPER	N	MAF
rs946961	0,567	0,238	2,384	0,017	1,763	1,106	2,808	188	0,4
rs7997012	0,955	0,405	2,359	0,018	2,598	1,175	5,744	106	0,5
rs943190	0,559	0,237	2,355	0,019	1,748	1,098	2,784	189	0,47
rs17326429	0,956	0,406	2,354	0,019	2,601	1,173	5,764	108	0,16
rs3924999	0,679	0,305	2,227	0,026	1,971	1,085	3,581	134	0,38
rs8341	0,554	0,280	1,981	0,048	1,741	1,006	3,012	188	0,36
rs4911871	0,714	0,368	1,942	0,052	2,043	0,993	4,200	110	0,19
rs1743939	1,960	1,010	1,939	0,052	7,096	0,979	51,416	54	0,1
rs10430590	0,509	0,290	1,752	0,080	1,663	0,941	2,939	177	0,33
rs569959	0,525	0,317	1,656	0,098	1,691	0,908	3,149	111	0,32
rs1386494	0,940	0,576	1,632	0,103	2,561	0,828	7,921	112	0,15
rs1057293	-0,660	0,441	-1,498	0,134	0,517	0,218	1,226	133	0,12
rs1805054	-0,767	0,536	-1,431	0,152	0,464	0,162	1,328	106	0,18
rs1801412	0,726	0,536	1,356	0,175	2,068	0,723	5,911	109	0,07
rs6265	-0,495	0,388	-1,276	0,202	0,610	0,285	1,304	107	0,21
rs6312	0,721	0,614	1,174	0,240	2,057	0,617	6,854	109	0,05
rs1743966	-0,325	0,297	-1,095	0,274	0,723	0,404	1,293	156	0,19
rs6318	0,556	0,519	1,072	0,284	1,744	0,631	4,821	111	0,15
rs334558	0,852	0,815	1,046	0,296	2,344	0,475	11,577	53	0,47
rs6438552	0,813	0,808	1,006	0,314	2,255	0,462	11,001	53	0,48
rs7124442	0,360	0,358	1,005	0,315	1,433	0,710	2,893	97	0,29
rs1417374	-0,215	0,215	-1,003	0,316	0,806	0,529	1,228	186	0,43
rs5946189	0,484	0,514	0,942	0,346	1,622	0,593	4,438	108	0,13
rs130058	-0,406	0,506	-0,803	0,422	0,666	0,247	1,795	99	0,22
rs6296	0,305	0,385	0,792	0,429	1,357	0,638	2,887	112	0,29
rs1132816	-0,214	0,278	-0,768	0,442	0,808	0,468	1,393	189	0,25
rs1130214	-0,867	1,182	-0,734	0,463	0,420	0,041	4,260	52	0,26
rs1743964	-0,194	0,285	-0,682	0,495	0,823	0,471	1,439	154	0,36
rs10828317	-0,149	0,278	-0,537	0,591	0,862	0,500	1,484	184	0,33
rs2224721	-0,202	0,403	-0,500	0,617	0,817	0,371	1,802	111	0,25
rs6298	-0,182	0,390	-0,468	0,640	0,833	0,388	1,790	111	0,29
rs6330	-0,349	0,754	-0,463	0,643	0,705	0,161	3,092	53	0,43
rs6311	0,147	0,349	0,422	0,673	1,158	0,585	2,294	112	0,33
rs1364043	0,148	0,367	0,404	0,687	1,160	0,565	2,381	112	0,26
rs1062613	-0,172	0,432	-0,397	0,691	0,842	0,361	1,965	101	0,22
rs1487278	0,135	0,368	0,367	0,713	1,145	0,557	2,354	111	0,21
rs6313	-0,124	0,340	-0,364	0,716	0,884	0,454	1,721	109	0,33
rs6295	-0,119	0,351	-0,339	0,734	0,888	0,446	1,765	110	0,5
rs12858300	-0,183	0,571	-0,320	0,749	0,833	0,272	2,550	109	0,07
rs7933505	0,107	0,348	0,306	0,759	1,112	0,563	2,200	108	0,39
rs746203	0,069	0,231	0,300	0,764	1,072	0,681	1,687	186	0,47
rs1176713	-0,130	0,446	-0,291	0,771	0,878	0,366	2,107	112	0,21
rs11030104	-0,106	0,366	-0,289	0,772	0,900	0,439	1,842	102	0,23
rs6323	0,083	0,293	0,284	0,777	1,087	0,612	1,929	110	0,34
rs1800532	-0,090	0,342	-0,263	0,792	0,914	0,467	1,787	108	0,39
rs3730358	-0,282	1,184	-0,238	0,812	0,754	0,074	7,678	51	0,15
rs684302	0,098	0,514	0,190	0,849	1,102	0,403	3,017	109	0,15
rs3813929	0,073	0,385	0,189	0,850	1,076	0,505	2,289	111	0,16
rs11013052	0,051	0,349	0,147	0,883	1,053	0,531	2,088	132	0,31
rs4290270	0,044	0,340	0,128	0,898	1,045	0,536	2,036	111	0,39
rs749099	0,043	0,334	0,128	0,898	1,044	0,542	2,007	111	0,49
rs9316233	-0,045	0,462	-0,098	0,922	0,956	0,386	2,365	99	0,21
rs1176744	0,048	0,540	0,088	0,930	1,049	0,364	3,025	111	0,12
rs7305115	-0,025	0,347	-0,073	0,941	0,975	0,494	1,924	112	0,41
rs1928040	-0,024	0,357	-0,066	0,947	0,977	0,485	1,967	112	0,36
rs1137070	0,009	0,285	0,033	0,974	1,009	0,577	1,765	109	0,35
rs10042486	-0,007	0,338	-0,019	0,985	0,993	0,512	1,927	111	0,49
rs6314	-16,476	1386,367	-0,012	0,991	0,000	0,000	Inf	98	0,06

П р и м е ч а н и е. Estimate – коэффициент логистической регрессии, SE – стандартная ошибка коэффициента логистической регрессии, Z – значение тест-статистики, P – p-значение, OR – отношение шансов, LOWER, UPPER – нижнее и верхнее интервальные значения OR, N – количество индивидов с генотипами, MAF – частота редкого аллеля.

Приведенные в таблице 2 полиморфизмы упорядочены по мере возрастания р-значения. Выделено (жирным шрифтом) 9 полиморфизмов, использованных для построения диагностической модели.

Наилучшие показатели чувствительности, специфичности, ППЗ, НПЗ и AUC получены для диагностической предсказательной модели, включающей как генетические, так и негенетические предикторы (пол, возраст) (табл. 3, рис. 2).

Следующей по эффективности прогнозирования оказалась модель с генетическими факторами. Самые низкие показатели вероятного прогнозирования получены для модели, включающей только негенетические предикторы. Последнее связано с тем, что использованные при разработке модели клинические и демографические предикторы, за исключением тяжести течения, не различаются между группами пациентов с ремиссией и без таковой (табл. 1).

Таблица 3. Характеристики моделей предсказания вероятности ремиссии у пациентов с депрессивными расстройствами

Статистический показатель	Модель		
	Все предикторы	Генетические предикторы	Негенетические предикторы
Чувствительность	0,78 (0,68, 0,87)	0,79 (0,71, 0,86)	0,54 (0,46, 0,63)
Специфичность	0,78 (0,56, 0,93)	0,61 (0,42, 0,78)	0,67 (0,54, 0,79)
Позитивное предсказательное значение	0,93 (0,83, 0,98)	0,89 (0,82, 0,94)	0,80 (0,70, 0,87)
Негативное предсказательное значение	0,51 (0,34, 0,69)	0,42 (0,28, 0,58)	0,39 (0,29, 0,49)
Площадь под кривой чувствительности и специфичности	0,84 (0,76, 0,93)	0,74 (0,63, 0,84)	0,62 (0,53, 0,71)

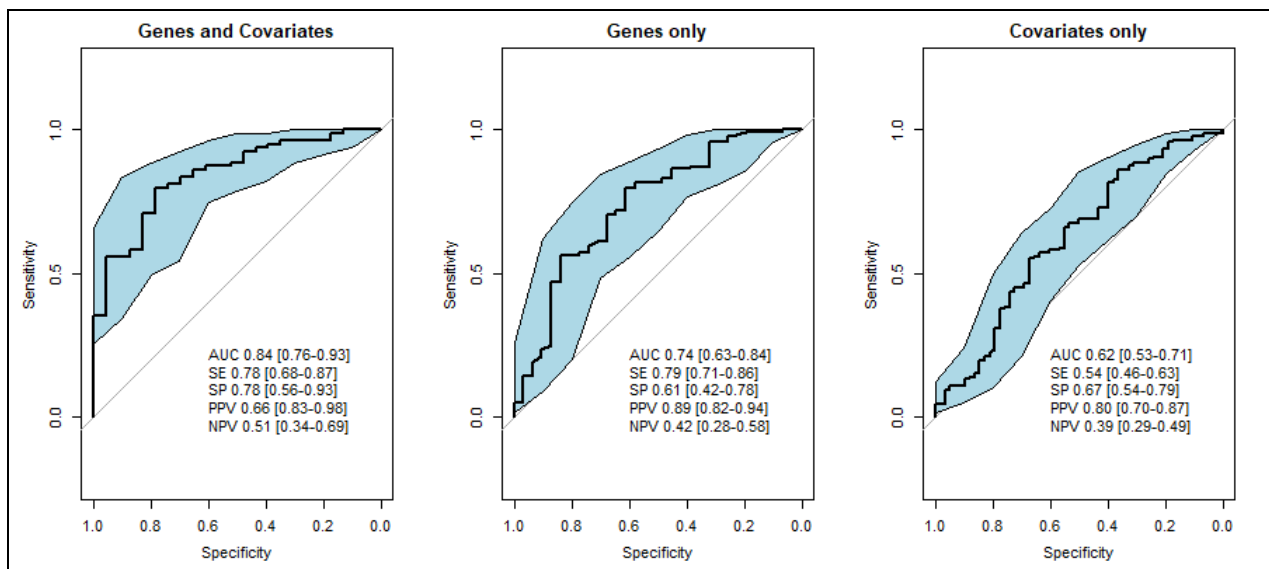


Рисунок 2. Графики кривых чувствительности и специфичности для трех моделей предсказания вероятности ремиссии у пациентов с депрессивными расстройствами

Предлагаемая медицинская технология может использоваться в практическом здравоохранении для прогнозирования ремиссии у больных депрессивными расстройствами на основе генотипирования ДНК, выделенной из крови, до начала лечения и для целенаправленного проведения индивидуальной терапевтической тактики у этой категории больных.

ЗАКЛЮЧЕНИЕ

Таким образом, полученные результаты свидетельствуют о перспективности использования совокупного объединения генетических и негенетических предикторов для предсказания вероят-

ности ремиссии. Обобщение результатов уже проведенных исследований и продолжение исследований в этом направлении позволят установить наиболее перспективные сочетания генетических и негенетических факторов с наибольшей предсказательной способностью. Разработанная технология позволит сократить количество дней нетрудоспособности, проведенных пациентом в стационаре, за счет оказания адекватной своевременной медицинской помощи на основе генетического метода определения вероятности формирования ремиссии у больных депрессивными расстройствами.

КОНФЛИКТ ИНТЕРЕСОВ

Авторы заявляют об отсутствии явных и потенциальных конфликтов интересов в связи с публикацией данной статьи.

ИСТОЧНИК ФИНАНСИРОВАНИЯ

Исследование выполнено при финансовой поддержке РФФИ (грант № 17-29-02205 «Разработка молекулярно-генетической панели депрессивных расстройств на основе полиморфизмов генов нейрональных киназ, нейротрофических белков и генов серотонинергической системы»).

СООТВЕТСТВИЕ ПРИНЦИПАМ ЭТИКИ

В исследовании соблюдены принципы информированного согласия и этических стандартов, разработанных в соответствии с Хельсинской декларацией ВМА. Одобрено Локальным этическим комитетом при НИИ психического здоровья Томского НИМЦ ((протокол № 63 от 21.10.2013 г.).

ЛИТЕРАТУРА/REFERENCES

1. Waraich P, Goldner EM, Somers JM, Hsu L. Prevalence and incidence studies of mood disorders: a systematic review of the literature. *Can J Psychiatry*. 2004 Feb;49(2):124-38. doi: 10.1177/070674370404900208. PMID: 15065747.
2. Краснов В.Н. Проблемы современной диагностики депрессий. Журнал неврологии и психиатрии им. С.С. Корсакова. Спецвыпуски. 2012. Т. 112, № 11-2. С. 3-10. Krasnov VN. Problems of current diagnosis of depression. *S.S. Korsakov Journal of Neurology and Psychiatry*. 2012; 112(11-2):3-10 (in Russian).
3. Васильева С.Н., Симуткин Г.Г., Счастный Е.Д., Суровцева А.К., Украинцев И.И., Алтынбеков К.С. Сочетание аффективных расстройств и алкогольной зависимости: клиническое значение коморбидности, социальная адаптация пациентов. *Сибирский вестник психиатрии и наркологии*. 2022. № 4 (117). С. 14-21. Vasilieva SN, Simutkin GG, Schastnyy ED, Surovtseva AK, Ukraintsev II, Altynbekov KS. Combination of mood disorders and alcohol dependence: clinical significance of comorbidity, social adaptation of patients. *Siberian Herald of Psychiatry and Addiction Psychiatry*. 2022;4(117):14-21. doi:10.26617/1810-3111-2022-4(117)-14-21 (in Russian).
4. Счастный Е.Д., Симуткин Г.Г., Лебедева Е.В., Яковлева А.Л., Лосенков И.С., Репин А.Н., Нонка Т.Г. Клинико-динамические и биологические аспекты полиморфизма и эффективности терапии расстройств настроения. *Сибирский медицинский журнал*. 2018. Т. 33, № 3. С. 86-92. Schastnyy ED, Simutkin GG, Lebedeva EV, Yakovleva AL, Losenkov IS, Repin AN, Nonka TG. Clinical, dynamic and biological aspects of polymorphism and the effectiveness of treatment for mood disorders. *Siberian Medical Journal*. 2018;33(3):86-92. doi:10.29001/2073-8552-2018-33-3-86-92 (in Russian).
5. Bauer M, Pfennig A, Severus E, Whybrow PC, Angst J, Möller HJ; World Federation of Societies of Biological Psychiatry. Task Force on Unipolar Depressive Disorders. World Federation of Societies of Biological Psychiatry (WFSBP) guidelines for biological treatment of unipolar depressive disorders, part 1: update 2013 on the acute and continuation treatment of unipolar depressive disorders. *World J Biol Psychiatry*. 2013 Jul;14(5):334-85. doi: 10.3109/15622975.2013.804195. Epub 2013 Jul 3. PMID: 23879318.
6. Bauer M, Severus E, Köhler S, Whybrow PC, Angst J, Möller HJ; WFSBP Task Force on Treatment Guidelines for Unipolar Depressive Disorders. World Federation of Societies of Biological Psychiatry (WFSBP) guidelines for biological treatment of unipolar depressive disorders. part 2: maintenance treatment of major depressive disorder-update 2015. *World J Biol Psychiatry*. 2015;16(2):76-95. doi: 10.3109/15622975.2014.1001786. PMID: 25677972.
7. Счастный Е.Д., Симуткин Г.Г., Лебедева Е.В., Яковлева А.Л., Лосенков И.С., Левчук Л.А., Сергиенко Т.Н., Муслимова Э.Ф., Репин А.Н., Нонка Т.Г., Иванова С.А. Клинико-биологические факторы полиморфизма и эффективности терапии аффективных расстройств. *Сибирский вестник психиатрии и наркологии*. 2016. № 4 (93). С. 26-32. Schastnyy ED, Simutkin GG, Lebedeva EV, Yakovleva AL, Losenkov IS, Levchuk LA, Sergienko TN, Muslimova EF, Repin AN, Nonka TG, Ivanova SA. Clinical and biological factors of polymorphism and the effectiveness of therapy for affective disorders. *Siberian Herald of Psychiatry and Addiction Psychiatry*. 2016;4(93):26-32 (in Russian).
8. Cuijpers P, Stringaris A, Wolpert M. Treatment outcomes for depression: challenges and opportunities. *Lancet Psychiatry*. 2020 Nov;7(11):925-927. doi: 10.1016/S2215-0366(20)30036-5. Epub 2020 Feb 17. PMID: 32078823.
9. Duman RS, Aghajanian GK. Synaptic dysfunction in depression: potential therapeutic targets. *Science*. 2012 Oct 5;338(6103):68-72. doi: 10.1126/science.1222939. PMID: 23042884; PMCID: PMC4424898.
10. Иванова С.А., Лосенков И.С., Левчук Л.А., Бойко А.С., Вялова Н.М., Симуткин Г.Г., Бохан Н.А. Депрессивные расстройства: гипотезы патогенеза и потенциальные биологические маркеры. Новосибирск: Изд-во СО РАН, 2018. 199 с. Ivanova SA, Losenkov IS, Levchuk LA, Boiko AS, Vyalova NM, Simutkin GG, Bokhan NA. Depressive disorders: hypotheses of pathogenesis and potential biological markers. Novosibirsk: Publishing House Siberian Branch of the Russian Academy of Sciences, 2018:199 (in Russian).
11. Bauer M, Severus E, Möller HJ, Young AH; WFSBP Task Force on Unipolar Depressive Disorders. Pharmacological treatment of unipolar depressive disorders: summary of WFSBP guidelines. *Int J Psychiatry Clin Pract*. 2017 Sep;21(3):166-176.

- doi: 10.1080/13651501.2017.1306082. Epub 2017 Apr 3. PMID: 28367707.
12. Loonen AJM, Ochi T, Geers LM, Simutkin GG, Bokhan NA, Touw DJ, Wilffert B, Kornetov AN, Ivanova SA. A new paradigm to indicate antidepressant treatments. *Pharmaceuticals (Basel)*. 2021 Dec 10;14(12):1288. doi: 10.3390/ph14121288. PMID: 34959688; PMCID: PMC8705982.
 13. Corponi F, Fabbri C, Serretti A. Pharmacogenetics and Depression: A Critical Perspective. *Psychiatry Investig*. 2019 Sep;16(9):645-653. doi: 10.30773/pi.2019.06.16. Epub 2019 Aug 29. PMID: 31455064; PMCID: PMC6761796.
 14. Середенин С.Б. Лекции по фармакогенетике. М.: Изд-во МИА, 2004. 303 с. Seredenin SB. Lectures on pharmacogenetics. Moscow: Publishing House "Medical Information Agency", 2004:303 (in Russian).
 15. Evans WE, McLeod HL. Pharmacogenomics – drug disposition, drug targets, and side effects. *N Engl J Med*. 2003 Feb 6;348(6):538-49. doi: 10.1056/NEJMra020526. PMID: 12571262.
 16. Kalow W. A pharmacogeneticist's look at drug effects and the drug development process: an overview. *Expert Opin Pharmacother*. 2005 Jul; 6(8):1299-303. doi: 10.1517/14656566.6.8.1299. PMID: 16013980.
 17. Сычев Д.А., Раменская Г.В., Игнатъев И.В., Кукес В.Г. Клиническая фармакогенетика / под ред. В.Г. Кукеса, В.П. Бочкова. М.: ГЭОТАР-Медиа, 2007. 248 с. Sychev DA, Ramenskaya GV, Ignatiev IV, Kukes VG. *Clinical pharmacogenetics*. VG Kukes, VP Bochkov, eds. M.: GEOTAR-Media, 2007:248 (in Russian).
 18. Иванова С.А. Фармакогенетические подходы к персонализированной антипсихотической терапии больных шизофренией. *Психиатрия*. 2016. № 1 (69). С. 64-65. Ivanova SA. Pharmacogenetic approaches to personalized antipsychotic therapy in patients with schizophrenia. *Psychiatry*. 2016;1(69):64-65 (in Russian).
 19. Kirchheiner J, Fuhr U, Brockmüller J. Pharmacogenetics – based therapeutic recommendations – ready for clinical practice? *Nat Rev Drug Discov*. 2005 Aug;4(8):639-47. doi: 10.1038/nrd1801. PMID: 16056390.

Поступила в редакцию 28.03.2024
Утверждена к печати 09.09.2024

Вялова Наталья Михайловна, к.б.н., старший научный сотрудник лаборатории молекулярной генетики и биохимии НИИ психического здоровья Томского НИМЦ. SPIN-код РИНЦ 3214-2623. ResearcherID F-4046-2017. Scopus Author ID 36169533900. ORCID iD 0000-0001-6464-6474.

Симуткин Герман Геннадьевич, д.м.н., ведущий научный сотрудник отделения аффективных расстройств клиники НИИ психического здоровья Томского НИМЦ. SPIN-код РИНЦ 4372-4950. ResearcherID I-9405-2017. Scopus Author ID 14028858600. ORCID iD 0000-0002-9813-3789. ggsimutkin@gmail.com

Иванова Светлана Александровна, д.м.н., профессор, заместитель директора по научной работе НИИ психического здоровья ТНИМЦ РАН. SPIN-код РИНЦ 5776-1365. ResearcherID C-5333-2012. Scopus Author ID 36113599800. ORCID iD 0000-0001-7078-323X. ivanovaniipz@gmail.com

✉ Вялова Наталья Михайловна, Natarakitina@yandex.ru

UDC 616.89-008.454:575.174.015.3:615.214:616-036.66:616-089.17

For citation: Vyalova N.M., Simutkin G.G., Ivanova S.A. Predicting the effectiveness of pharmacotherapy in patients with depressive disorders based on genetic parameters. *Siberian Herald of Psychiatry and Addiction Psychiatry*. 2024; 3 (124): 28-35. [https://doi.org/10.26617/1810-3111-2024-3\(124\)-28-35](https://doi.org/10.26617/1810-3111-2024-3(124)-28-35)

Predicting the effectiveness of pharmacotherapy in patients with depressive disorders based on genetic parameters

Vyalova N.M., Simutkin G.G., Ivanova S.A.

*Mental Health Research Institute, Tomsk National Research Medical Center, Russian Academy of Sciences
Aleutskaya Street 4, 634014, Tomsk, Russian Federation*

ABSTRACT

Introduction. Depression as a multifactorial, heterogeneous disease is determined not only by unfavorable environmental factors, but also by the impact of many genes, their mutual influence, which justifies the expediency of using genetic methods of laboratory diagnostics in the assessment and prognosis of depressive symptoms. **Objective:** to develop a medical technology for predicting the remission in patients with depressive disorders under psychopharmacotherapy based on genetic indicators. **Materials and Methods.** The study included 339 patients with depressive disorders (F32 and F33 according to ICD-10), undergoing treatment at the clinic of Mental Health Research Institute, Tomsk National Research Medical Center. The mean age of patients was 49.7 ± 11.6 years. The severity of the current depressive episode was assessed using the Hamilton Depression Rating Scale (HDRS-17). The presence of remission was assessed by day 28 of the therapy. Genomic DNA of patients was isolated with subsequent genotyping using real-time PCR. **Results.** A new medical technology was developed that introduced a method for predicting the effectiveness of pharmacotherapy in patients with depressive disorders based on the determination of clinical, sociodemographic and molecular genetic indicators. Using logistic regression, a statistically significant association of remission with 6 polymorphisms was established: rs946961, rs943190 and rs8341 of the neuronal kinase gene *PIP5KA2*, rs7997012 of the serotonin receptor gene *HTR2A*, rs17326429 of the serotonin receptor gene *HTR2C*, rs3924999 of the *NRG1* gene. The best sensitivity, specificity and AUC were obtained for the model including both genetic and non-genetic predictors (gender, age). **Conclusion.** The proposed medical technology can be used in practical healthcare to predict remission in patients with depressive disorders based on genotyping of DNA isolated from blood at baseline and for the targeted selection and implementation of individual therapeutic tactics in this category of patients.

Keywords: depression, genetics, remission, gene polymorphism, kinase system, neurotrophic system, serotonergic system.

Received March 28, 2024

Accepted September 09, 2024

Vyalova Natalia M., Cand. Sc. (Biology), senior researcher, Laboratory of Molecular Genetics and Biochemistry, Mental Health Research Institute, Tomsk National Research Medical Center, Russian Academy of Sciences, Tomsk, Russian Federation SPIN-code RSCI 3214-2623. ResearcherID F-4046-2017. Scopus Author ID 36169533900. ORCID iD 0000-0001-6464-6474.

Simutkin German G., D.Sc. (Medicine), lead researcher of the Affective States Department, Mental Health Research Institute, Tomsk National Research Medical Center, Russian Academy of Sciences, Tomsk, Russian Federation. SPIN-code RSCI 4372-4950. ResearcherID I-9405-2017. Scopus Author ID 14028858600. ORCID iD 0000-0002-9813-3789. ggsimutkin@gmail.com

Ivanova Svetlana A., D.Sc. (Medicine), Professor, Deputy Director for Research, Mental Health Research Institute, Tomsk National Research Medical Center, Russian Academy of Sciences, Tomsk, Russian Federation. SPIN-code RSCI 5776-1365. Researcher ID C-5333-2012. Scopus Author ID 36113599800. ORCID iD 0000-0001-7078-323X. ivanovaniipz@gmail.com

✉ Vyalova Natalia M., Natarakitina@yandex.ru