

УДК 616.891.6:575.113.1

© В.М. Помогайбо, О.І. Березан, А.В. Петрушов, 2020

orcid.org/0000-0002-9828-2565

orcid.org/0000-0002-4959-3594

orcid.org/0000-0002-1269-2978

<https://doi.org/10.33989/2226-4078.2020.2.211928>

ПОМОГАЙБО Валентин Михайлович

кандидат біологічних наук, професор-консультант кафедри спеціальної освіти і соціальної роботи Полтавського національного педагогічного університету імені В. Г. Короленка

БЕРЕЗАН Олексій Іванович

кандидат медичних наук, доцент кафедри спеціальної освіти і соціальної роботи Полтавського національного педагогічного університету імені В. Г. Короленка

ПЕТРУШОВ Андрій Васильович

кандидат медичних наук, доцент кафедри спеціальної освіти і соціальної роботи Полтавського національного педагогічного університету імені В. Г. Короленка

ГЕНЕТИКА РОЗЛАДУ ЗАГАЛЬНОЇ ТРИВОЖНОСТІ

Розлад загальної тривожності (РЗТ) характеризується безпідставною стійкою надмірною тривожністю та переживаннями стосовно різних сфер власного життя. На цей час різні дослідники пропонують понад 20 генів, які можуть бути пов'язані з РЗТ. Найбільш вірогідними кандидатними генами РЗТ є ген транспортера дофаміну DAT1 (сучасний символ SLC6A3; 5p15.33), ген транспортера серотоніну 5-HTT (сучасний символ SLC6A4; 17q11.2), ген моноаміноксидази А MAOA (Xp11.3), ген декарбоксілази глутамінової кислоти 1 GAD1 (2q31.1), ген рецептора серотоніну 1A HTR1A (5q12.3), ген катехол-О-метилтрансферази COMT (22q11.21), ген регулятора сигналізації 2 G-протеїнів RGS2 (1q31.2), ген регулятора збудливості кори головного мозку NPY (7p15.3), ген гормону активності гіпофізу (PACAP; синонім ADCYAP1; 18p11.32) та ген опіоїдного рецептора 1 (OPRM1; синонім MOR1; 6q25.2). Усі ці результати необхідно сприймати досить критично. По-перше, дослідження були здійснені на статистично недостатніх вибірках всього в кілька сотень осіб. По-друге, результати цих досліджень поки-що достовірно не підтверджені іншими авторами на вибірках у кілька тисяч осіб. Проблема РЗТ залишається вельми актуальною і потребує подальших інтенсивних зусиль дослідників.

Ключові слова: *розлад загальної тривожності, генетичні дослідження, нейротрансмітери, кандидатні гени.*

Постановка проблеми. Розлад загальної тривожності (РЗТ; *generalized anxiety disorder, GAD*) є одним із поширених серед ментальних захворювань, які входять у групу «Розлади тривожності» (*American Psychiatric Association, 2013*). Крім РЗТ ця група включає розлад тривожності ізоляції (*separation anxiety disorder*), селективний мутизм (*selective mutism*), специфічну фобію (*specific phobia*), розлад тривожності спілкування (*social anxiety disorder*), панічний розлад (*panic disorder*), напад паніки (*panic attack specifier*), агорафобію (*agoraphobia*), розлад медикаментозної тривожності (*substance/medication-induced anxiety disorder*), розлад тривожності, викликаний іншими медичними чинниками (*anxiety disorder due to another medical condition*), інший особливий розлад тривожності (*other specified anxiety disorder*) та розлад невизначеної тривожності (*unspecified anxiety disorder*). Усі ці 12 розладів характеризуються ознаками надмірного страху, хвилювання і тривожності, які впливають на поведінку.

Визначальними особливостями РЗТ є стійка надмірна тривожність і переживання стосовно обставин різних сфер власного життя – сім'ї, роботи, навчання тощо, які вважаються важкими для контролю. Крім того, пацієнти відчувають психічну і м'язову напруженість, дратівливість, легку слабкість, нездатність концентрувати увагу, запаморочення, порушення сну. Ці симптоми можуть тривати до 6 місяців. РЗТ є досить поширеним ментальним розладом з частотою в генеральній популяції, яка варіює в межах 0,4-3,6%. Ризик захворювання протягом життя складає 9,0%. У жінок РЗТ трапляється вдвічі частіше, ніж у чоловіків. Максимум розладу припадає на середній вік і в наступні роки поступово зменшується. Етнічні європейці нездужають на РЗТ частіше, ніж представники інших рас. Крім того, ознаки розладу частіше мають громадяни розвинених країн, ніж нерозвинених (*American Psychiatric Association, 2013*).

Давно було помічено, що РЗТ має тенденцію локалізуватися в окремих родинах, що свідчило про генетичну природу розладу. При цьому родичі першого рівня спорідненості з пробандом ризикують захворіти у 6 разів частіше, ніж особи в контрольних вибірках. Успадковуваність РЗТ, визначена на основі близнюкового аналізу, становить близько 32% (*Perez, Otowa, Roberson-Nay, & Hettema, 2013*). Це свідчить про те, що

майже третина випадків розладу має генетичну природу. Решта припадає на чинники навколишнього середовища, із яких найбільш вагомими вважаються дитячі страждання та надмірна опіка батьків. Впливу екологічних чинників не виявлено (American Psychiatric Association, 2013).

За рядом ознак РЗТ часто накладається на понад 100 інших розладів та захворювань, серед яких дістимія, шизофренія, інші розлади тривожності, паранойя, панічний розлад, розлад соціальної тривожності та інші (MalaCard: The Human Disease Database, 2017). Унаслідок цього, в більшості випадків дуже важко чітко ідентифікувати захворювання, що надзвичайно утруднює його дослідження, особливо генетичні.

Дана публікація продовжує нашу серію оглядів з генетики ментальних розладів людини (Pomohaibo, Berezan, & Petrushov, 2017; 2018a; 2018b; 2018c; 2019a; 2019b, 2020).

Мета статті полягає в теоретичному аналізі результатів сучасних досліджень генетичних механізмів розладу загальної тривожності.

Аналіз основних досліджень та публікацій. Можна з впевненістю стверджувати, що дослідження генетичного зчеплення РЗТ не проводилися, оскільки відсутні публікації на цю тему.

Деяка увага приділялася пошукам кандидатних генів схильності до цього розладу, пов'язаних із нейротрансмітерами головного мозку. На цей час запропоновано понад 20 кандидатних генів РЗТ, у тому числі 13 з них – на сайті MalaCard: The Human Disease Database (MalaCard: The Human Disease Database, 2017).

Розглянемо деякі з цих генів з використанням першоджерел та даних сайтів GeneCards та MalaCards (GeneCards: The human gene database, 2017, MalaCards: The human disease database, 2017).

Перша спроба ідентифікації кандидатних генів РЗТ була здійснена у 1998 р. D.C. Rowe з колегами (США), які виявили незначний зв'язок зміни кількості тандемних повторів (ЗКТП; variable number tandem repeat, VNTR) у гені транспортера дофаміну *DAT1* (сучасний символ *SLC6A3*; 5p15.33) із якісними ознаками РЗТ (Rowe et al., 1998). Тандемні повтори фрагментів розміром 40 bp були розташовані в нетранслюючому регіоні 3'UTR гена. Спостерігалось підсилення симптомів розладу при

зростанні кількості повторів до 10 і більше. Ген *SLC6A3* максимально експресується в головному мозкові. Продукт гена обмежує дію дофаміну, повертаючи його із синапсу до пресинаптичної зони. Ген *SLC6A3* також причетний до понад 60 інших захворювань, серед яких аутизм, біполярний розлад, шизофренія, розлад нав'язливих станів, дефіцит уваги з гіперактивністю тощо.

У наступному році подібний результат з високою достовірністю був одержаний К. Ohara з колегами стосовно гена *5-HTT* (сучасний символ *SLC6A4*; 17q11.2) (Ohara et al., 1999). При цьому тандемні повтори мали розмір 17 bp і були розташовані в другому інтроні гена. Ген *SLC6A4* кодує мембранний білок, який обмежує дію серотоніну шляхом повернення його із синапсу в пресинаптичний нейрон. Він причетний також до понад 80 захворювань, серед яких розлад нав'язливих станів, глибока депресія, аутизм, біполярний розлад, шизофренія, дефіцит уваги з гіперактивністю, наркоманійна залежність та інші.

Пізніше А. Tadic з колегами виявили значний зв'язок між РЗТ та однонуклеотидним поліморфізмом T941G (rs6323) у екзоні 8 гена *MAOA* (Xp11.3) (Tadic et al., 2003). Цей ген кодує мітохондріальний фермент моноаміноксидазу А, який каталізує окислення моноамінів таких як дофамін, серотонін і адреналін. Моноаміноксидаза А відіграє важливу роль у метаболізмі центральної нервової системи та інших тканин тіла. Ген *MAOA* пов'язаний також із понад 60 захворюваннями, серед яких аутизм, біполярний розлад, шизофренія, розлад нав'язливих станів, дефіцит уваги з гіперактивністю, наркоманійна залежність тощо. У промоторі цього ж гена J. Samochowiec з колегами виявили причетність до РЗТ зростання кількості тандемних повторів 30 bp послідовностей понад 3 (Samochowiec et al., 2004).

У дослідженні J.S. You з колегами показано достовірну причетність до РЗТ коротких алелів гена *5-HTT (SLC6A4)*, але не підтверджено присутність ЗКТП у цьому гені (You, Hu, Chen, & Zhang, 2005), показану японськими авторами (Ohara et al., 1999). Короткий алель *5-HTT* містить у інтронному регіоні 5-HTTLPR поряд із промотором 14 тандемних повторів 22 bp проти норми 16.

Група американських психіатрів на чолі з J.M. Hettema, за результатами своїх досліджень запропонувала ще три кандидатні гени РЗТ – *GADI*, *HTR1A* та *COMT* (Hettema et al., 2006; 2008a; 2008b).

Для ідентифікації гена *GADI* (2q31.1) було використано 6 маркерів у вигляді ОНП, які локалізовані в інтронах та екзонах і можуть згрупуватися у високо ризиковий гаплотип (Hettema et al., 2006). Достовірне співвідношення шансів (OR, odds ratio) показали 3 із цих ОНП: rs2241165 (OR=1,29), rs2058725 (OR=1,32) і rs3791850 (OR=1,41), локалізовані в інтронах гена. Ген *GADI* кодує декарбоксилазу глютамінової кислоти 1, яка прискорює синтез гамма-аміномасляної кислоти (ГАМК) із L-глютамінової кислоти і експресується практично в усіх тканинах тіла. ГАМК є найважливішим гальмівним нейротрансмітером центральної нервової системи. Крім РЗТ він причетний до понад 40 захворювань, зокрема до цукрового діабету, біполярного розладу, шизофренії, аутизму, епілепсії та інших.

Ген *HTR1A* (5q12.3) кодує рецептор серотоніну 1A і експресується в основному в лімбічній системі головного мозку, зокрема в гіпоталамусі та зоні кори. У дослідженні були використані 4 ОНП-маркери. Найбільше пов'язаним із РЗТ виявився поліморфізм C(-1019)G (rs6295) у промоторі гена (Hettema et al., 2008a). Ген *HTR1A* також пов'язаний із понад 50 захворювань, серед яких глибока депресія, шизофренія, біполярний розлад, розлад нав'язливих станів, гепатит та інші.

Через декілька років група іспанських і британських дослідників (Molina et al., 2011) підтвердила висновки J.M. Hettema з колегами про причетність ОНП rs6295 у гені *HTR1A* до РЗТ.

Для ідентифікації гена *COMT* (22q11.21) були використані 10 ОНП-маркерів (Hettema et al., 2008b). При цьому найвищу достовірність зв'язку з РЗТ показала комбінація двох ОНП: rs4680 (в екзоні 4) і rs165599 (у нетранслюючому регіоні 3'UTR). Ген *COMT* кодує катехол-О-метилтрансферазу, яка каталізує приєднання метильної групи до катехоламінів, у тому числі нейротрансмітерів дофаміну, адреналіну і норадреналіну. Крім РЗТ його варіанти причетні до майже 150 захворювань, зокрема до шизофренії, дефіциту уваги з гіперактивністю, розладу нав'язливих станів, біполярного розладу, аутизму, наркоманійної залежності, раку тощо.

Дослідження наслідків впливу на психічний стан населення урагану Флорида 2004 р. у США показали достовірну причетність до РЗТ генів *RGS2* (1q31.2) та *NPY* (7p15.3) з ОНП. Ризиковий варіант гена *RGS2* мав ОНП rs4606 у нетранслюючому регіоні 3'UTR (Koenen et al., 2009). Ген кодує регулятор сигналізації 2 G-протеїнів, який бере участь у регулюванні кров'яного тиску, а також мієлоїдної диференціації і може спричинити розвиток лейкозу. Крім РЗТ він причетний до 15 захворювань, серед яких шизофренія, панічний розлад, фобія, рак тощо.

Варіант гена *NPY*, причетний до РЗТ, мав ОНП rs16147 у промоторному регіоні (Amstadter et al., 2010). Ген *NPY* кодує нейропептид, який широко представлений у центральній нервовій системі, де регулює збудливість кори головного мозку, реакцію на стрес, харчування, добові ритми і функції системи кровообігу. Він пов'язаний, крім РЗТ, із понад 70 захворюваннями, у тому числі з глибокою депресією, шизофренією, розладом настрою, епілепсією, астмою тощо.

Варто звернути увагу ще на два кандидатні гени РЗТ, які запропонувала А.Д. Коопер із колегами (Cooper, Rickels, & Lohoff, 2013; Cooper, Narasimhan, Rickels, & Lohoff, 2013). Ця група дослідників виявила зв'язок між ОНП в генах *PACAP* і *OPRM1* та позитивну відповідь на лікування РЗТ антидепресантами.

Ген *PACAP* (синонім *ADCYAP1*; 18p11.32) кодує поліпептид, який не лише в ролі гормону стимулює активність гіпофізу, а й діє як нейротрансмітер і нейромодулятор. Крім того, цей поліпептид бере участь у автокринному та паракринному регулюванні функцій певних типів клітин. Причетним до РЗТ виявився ОНП Asp54Gly (rs2856966), який розташований в екзоні 2 гена *PACAP* (Cooper, Narasimhan, Rickels, & Lohoff, 2013). Варіанти гена *PACAP* причетні також до понад 70 захворювань, серед яких шизофренія, біполярний розлад, розлад настрою, глибока депресія та численні форми раку.

Ген *OPRM1* (синонім *MOR1*; 6q25.2) кодує один із трьох опіоїдних рецепторів, який є основною мішенню ендогенних опіоїдних пептидів і опіоїдних анестетиків – бета-ендорфіну та енкефаліну. Він також відіграє важливу роль у формуванні залежності від різних наркотичних речовин, таких як кокаїн,

нікотин і алкоголь. Незначний зв'язок із РЗТ показав ОНП A118G (rs1799971; Asn40Asp) у екзоні 1 гена *OPRM1* (Cooper, Rickels, & Lohoff, 2013). Варіанти гена *OPRM1* причетні також до шизофренії та до понад 40 форм наркоманійної залежності.

Висновки та перспективи подальших розвідок. Усі наведені вище результати необхідно сприймати досить критично. По-перше, дослідження були здійснені на статистично недостатніх вибірках усього в кілька сотень осіб. По-друге, результати цих досліджень поки-що достовірно не підтверджені іншими авторами на вибірках у декілька тисяч осіб. Проблема розладу загальної тривожності залишається вельми актуальною і потребує подальших інтенсивних зусиль дослідників.

Список використаних джерел

- Помогайбо В. М., Березан О. І., Петрушов А. В. Генетика розладів аутистичного спектру. *Світ медицини та біології*. 2017. № 1(59). С. 208–212.
- Помогайбо В. М., Березан О. І., Петрушов А. В. Генетика синдрому дефіциту уваги з гіперактивністю. *Психологія і особистість*. 2018. № 1(13). С. 171–182. doi: 10.5281/zenodo.1170324.
- Помогайбо В. М., Березан О. І., Петрушов А. В. Генетика специфічного розладу навчання. *Психологія і особистість*. 2018. № 2 (14). С. 197–207. doi: 10.5281/zenodo.1342361.
- Помогайбо В. М., Березан О. І., Петрушов А. В. Генетика біполярного розладу. *Вісник проблем біології і медицини*. 2018. Вип. 4, № 2(147). С. 62–65. doi: 10.29254/2077-4214-2018-4-2-147-62-65.
- Помогайбо В. М., Березан О. І., Петрушов А. В. Шизофренія: пошуки генетичних факторів ризику. *Психологія і особистість*. 2019. № 1(15), С. 241–252. doi: 10.5281/zenodo.2560068.
- Помогайбо В. М., Березан О. І., Петрушов А. В. Генетика великого депресивного розладу. *Вісник проблем біології і медицини*. 2019. Вип. 1, № 2 (149). С. 40–45. doi: 10.29254/2077-4214-2019-1-2-149-40-45.
- Помогайбо В. М., Березан О. І., Петрушов А. В. Генетика інтелектуальної недостатності. *Психологія і особистість*. 2020. № 1(13). С. 212–223. doi: 10.33989/2226-4078.2020.1.195251.
- A variable-number-tandem-repeat of the serotonin transporter gene and anxiety disorders / K. Ohara, Y. Suzuki, M. Ochiai et al. *Prog. Neuropsychopharmacol. Biol. Psychiatry*. 1999. Vol. 23 (1). P. 55–65. doi: 10.1016/s0278-5846(98)00091-8.

- American Psychiatric Association. Diagnostic and Statistical Manual of Mental Disorders. 5th ed.. Washington, DC : American Psychiatric Publishing, 2013. P. 222–226. doi: 10.1176/appi.books.
- Association between glutamic acid decarboxylase genes and anxiety disorders, major depression, and neuroticism / J. M. Hettema, S. S. An, M. C. Neale et al. *Molecular Psychiatry*. 2006. Vol. 11 (8). P. 752–762. doi: 10.1038/sj.mp.4001845.
- Association of a MAOA gene variant with generalized anxiety disorder, but not with panic disorder or major depression / A. Tadic, D. Rujescu, A. Szegedi et al. *Am. J. Med. Genet. B: Neurosychiatr. Genet.* 2003. Vol. 117B (1). P. 1–6. doi: 10.1002/ajmg.b.10013.
- Association studies of MAO-A, COMT, and 5-HTT genes polymorphisms in patients with anxiety disorders of the phobic spectrum / J. Samochowiec, A. Hajduk, A. Samochowiec et al. *Psychiatry Res.* 2004. Vol. 128 (1). P. 21–26. doi: 10.1016/j.psychres.2004.05.012.
- Association study between the serotonin 1A receptor (HTR1A) gene and neuroticism, major depression, and anxiety disorders / J. M. Hettema, S. S. An, M. C. Neale et al. *Am J Med Genet B Neurosychiatr Genet.* 2008. Vol. 147B (5). P. 661–666. doi: 10.1002/ajmg.b.30656.
- Catechol-O-methyltransferase contributes to genetic susceptibility shared among anxiety spectrum phenotypes / J. M. Hettema, S. S. An, M. C. Neale et al. *Biol Psychiatry*. 2008. Vol. 64 (4). P. 302–310. doi: 10.1016/j.biopsych.2008.03.014.
- Cooper A. J., Rickels K., Lohoff F. W. Association analysis between the A118G polymorphism in the OPRM1 gene and treatment response to venlafaxine XR in generalized anxiety disorder. *Hum Psychopharmacol.* 2013. Vol. 28 (3). P. 258–262. doi:10.1002/hup.2317.
- Cooper A.J., Narasimhan S., Rickels K., Lohoff F.W. Genetic polymorphisms in the PACAP and PAC1 receptor genes and treatment response to venlafaxine XR in generalized anxiety disorder. *Psychiatry Research*. 2013. Vol. 210 (3) P. 1299–1300. doi:10.1016/j.psychres.2013.07.038.
- GeneCards: The human gene database. 2017. URL: <http://www.genecards.org/>.
- MalaCard: The Human Disease Database. Generalized Anxiety Disorder. 2017. URL: http://www.malacards.org/card/generalized_anxiety_disorder?search=generalized+anxiety+disorder.
- MalaCards: The human disease database. 2017. URL: <http://www.malacards.org/>.
- NPY moderates the relation between hurricane exposure and generalized anxiety disorder in an epidemiologic sample of hurricane-exposed adults / A. B. Amstadter, K. C. Koenen, K. J. Ruggiero et al. *Depress Anxiety*. 2010. Vol. 27 (3). P. 270–275. doi: 10.1002/da.20648.

- Perez J. A., Otowa R., Roberson-Nay R., Hettrema J. M. Genetics of anxiety disorders. *Neurobiology of mental illness* / eds. D. S. Charney et al. N.Y. : Oxford University Press, 2013. P. 537–548.
- Polymorphic variation at the serotonin 1-A receptor gene is associated with comorbid depression and generalized anxiety / E. Molina, J. Cervilla, M. Rivera et al. *Psychiatric Genetics*. 2011. Vol. 21(4). P. 195–201. doi: 10.1097/YPG.0b013e3283457a48.
- RGS2 and generalized anxiety disorder in an epidemiologic sample of hurricane-exposed adults / K. C. Koenen, A. B. Amstadter, K. J. Ruggiero et al. *Depress Anxiety*. 2009. Vol. 26 (4). P. 309–315. doi: 10.1002/da.20528.
- The relation of the dopamine transporter gene (DAT1) to symptoms of internalizing disorders in children / D. C. Rowe, C. Stever, J. M. Gard et al. *Behav Genet*. 1998. Vol. 28 (3). P. 215–225. doi: 10.1023/a:1021427314941.
- You J. S., Hu S. Y., Chen B., Zhang H. G. Serotonin transporter and tryptophan hydroxylase gene polymorphisms in Chinese patients with generalized anxiety disorder. *Psychiatr. Genet*. 2005. Vol. 15 (1). P. 7–11. doi: 10.1097/00041444-200503000-00002.

References

- American Psychiatric Association. (2013). *Diagnostic and Statistical Manual of Mental Disorders* (5th ed.). (pp. 222-226). Washington, DC: American Psychiatric Publishing. doi: 10.1176/appi.books.
- Amstadter, A. B., Koenen, K. C., Ruggiero, K. J., Acierno, R., Galea, S., Kilpatrick, D.G., & Gelernter, J. (2010). NPY moderates the relation between hurricane exposure and generalized anxiety disorder in an epidemiologic sample of hurricane-exposed adults. *Depress Anxiety*, 27(3), 270-275. doi: 10.1002/da.20648.
- Cooper, A. J. Rickels, K. & Lohoff, F. W. (2013). Association analysis between the A118G polymorphism in the *OPRM1* gene and treatment response to venlafaxine XR in generalized anxiety disorder. *Hum Psychopharmacol*, 28(3), 258-262. doi: 10.1002/hup.2317.
- Cooper, A. J., Narasimhan, S., Rickels, K., & Lohoff, F. W. (2013). Genetic polymorphisms in the *PACAP* and *PAC1* receptor genes and treatment response to venlafaxine XR in generalized anxiety disorder. *Psychiatry Research*, 210(3), 1299-1300. doi:10.1016/j.psychres.2013.07.038.
- GeneCards: *The human gene database*. 2017. Retrieved from <http://www.genecards.org/>.
- Hettrema, J. M., An S. S., Neale, M. C., Bukszar, J., van den Oord, E. J. C. G., Kendler, K. S., & Chen, X. (2006). Association between glutamic acid decarboxylase genes and anxiety disorders, major depression, and neuroticism. *Molecular Psychiatry*, 11(8), 752-762. doi: 10.1038/sj.mp.4001845.

- Hettema, J. M., An. S. S., Neale, M. C., Bukszar, J., van den Oord, E. J., Neale, M. C., Kendler, K. S., & Chen, X. (2008). Catechol-O-methyltransferase contributes to genetic susceptibility shared among anxiety spectrum phenotypes. *Biol Psychiatry*, 64(4), 302-310. doi: 10.1016/j.biopsych.2008.03.014.
- Hettema, J. M., An. S. S., Neale, M. C., van den Oord, E. J. C. G., Neale, M. C., Kendler, K. S., & Chen, X. (2008). Association study between the serotonin 1A receptor (*HTR1A*) gene and neuroticism, major depression, and anxiety disorders. *Am J Med Genet B Neurosychiatr Genet.*, 147B (5), 661-666. doi: 10.1002/ajmg.b.30656.
- Koenen, K. C., Amstadter, A. B., Ruggiero K. J., Acierno, R., Galea, S., Kilpatrick, D. G., & Gelernter, J. (2009). RGS2 and generalized anxiety disorder in an epidemiologic sample of hurricane-exposed adults. *Depress Anxiety*, 26(4), 309-315. doi: 10.1002/da.20528.
- MalaCard: *The Human Disease Database. Generalized Anxiety Disorder.* (2017). Retrieved from http://www.malacards.org/card/generalized_anxiety_disorder?search=generalized+anxiety+disorder.
- MalaCards: *The human disease database.* (2017). Retrieved from <http://www.malacards.org/>.
- Molina, E., Cervilla, J., Rivera, M., Torres, F., Bellón, J.A., Moreno, B., ... Gutiérrez, B. (2011). Polymorphic variation at the serotonin 1-A receptor gene is associated with comorbid depression and generalized anxiety. *Psychiatric Genetics*, 21(4),195-201. doi: 10.1097/YPG.0b013e3283457a48.
- Ohara, K., Suzuki, Y., Ochiai, M., Tsukamoto, T., Tani, K., Ohara, K. (1999). A variable-number-tandem-repeat of the serotonin transporter gene and anxiety disorders. *Prog. Neurosychopharmacol. Biol. Psychiatry*, 23(1), 55-65. doi: 10.1016/s0278-5846(98)00091-8.
- Perez, J.A., Otowa, R., Roberson-Nay, R., & Hettema, J. M. (2013). Genetics of anxiety disorders. In D. S. Charney et al. (Eds.). *Neurobiology of mental illness.* (pp. 537-548). .N.Y.: *Oxford University Press.*
- Pomohaibo V. M., Berezan, O. I., & Petrushov, A. V. (2018c). Henetyka bipoliarnogo rozladu [Genetics of bipolar disorder]. *Svit medytsyny ta biolohii [Bulletin of problems biology and medicine]*, 4(2(147)), 62-65. doi: 10.29254/2077-4214-2018-4-2-147-62-65 [in Ukrainian].
- Pomohaibo, V. M., Berezan, O. I. & Petrushov, A. V. (2020). Henetyka intelektualnoi nedostatnosti [Genetics of intellectual disability]. *Psykhologhiia i osobystist [Psychology and personality]*, 1(13), 212-223. doi: 10.33989/2226-4078.2020.1.195251 [in Ukrainian].
- Pomohaibo, V. M., Berezan, O. I., & Petrushov, A. V. (2017). Henetyka rozladiv autystychnoho spektru [Genetics of autism spectrum

- disorders]. *Svit medycyny ta biologii [World of Medicine and Biology]*, 1(59), 208-212 [in Ukrainian].
- Pomohaibo, V. M., Berezan, O. I., & Petrushov, A. V. (2018b). Henetyka spetsyficznego rozladu navchannia [Genetics of Specific learning disorder]. *Psykhologhiia i osobystist [Psychology and personality]*, 2(14), 197-207. doi: 10.5281/zenodo.1342361 [in Ukrainian].
- Pomohaibo, V. M., Berezan, O. I., & Petrushov, A. V. (2018a). Henetyka syndromu defitsytu uvahy z hiperaktyvnistiu [Genetics of attention-deficit/hyperactivity disorder]. *Psykhologhiia i osobystist [Psychology and personality]*, 1(13), 171-182. doi: 10.5281/zenodo.1170324 [in Ukrainian].
- Pomohaibo, V. M., Berezan, O. I., & Petrushov, A. V. (2019a). Schizophrenia: The search for genetic risk factors. *Psykhologhiia i osobystist [Psychology and personality]*, 1(15), 241-252. doi: 10.5281/zenodo.2560068 [in Ukrainian].
- Pomohaibo, V. M., Berezan, O. I., & Petrushov, A. V. (2019b). Genetics of major depressive disorder. *Svit medycyny ta biologii [Bulletin of problems biology and medicine]*, 1(2(149)), 40-45. doi: 10.29254/2077-4214-2019-1-2-149-40-45. [in Ukrainian].
- Rowe, D. C., Stever, C., Gard, J. M., Cleveland, H. H., Sanders, M. L., Waldman, I. D. (1998). The relation of the dopamine transporter gene (DAT1) to symptoms of internalizing disorders in children. *Behav Genet*, 28(3), 215-225. doi: 10.1023/a:1021427314941.
- Samochowicz, J., Hajduk, A., Samochowicz, A., Horodnicki, J., Stepień, G., Grzywacz, A., & Kucharska-Mazur, J. (2004). Association studies of MAO-A, COMT, and 5-HTT genes polymorphisms in patients with anxiety disorders of the phobic spectrum. *Psychiatry Res*, 128 (1), 21-26. doi: 10.1016/j.psychres.2004.05.012.
- Tadic, A., Ruiescu, D., Szegedi, A., Giegling, I., Singer, P., Möller, H. J., & Dahmen, N. (2003). Association of a MAOA gene variant with generalized anxiety disorder, but not with panic disorder or major depression. *Am. J. Med. Genet. B: Neuropsychiatr. Genet*, 117B (1), 1-6. doi: 10.1002/ajmg.b.10013.
- You, J. S., Hu, S. Y., Chen, B., & Zhang, H. G. (2005). Serotonin transporter and tryptophan hydroxylase gene polymorphisms in Chinese patients with generalized anxiety disorder. *Psychiatr. Genet*, 15(1), 7-11. doi: 10.1097/00041444-200503000-00002.

V. Pomohaibo, O. Berezan, A. Petrushov

GENETICS OF GENERALIZED ANXIETY DISORDER

The essential feature of generalized anxiety disorder (GAD) is excessive anxiety and worry about various spheres of own life. Its prevalence ranges from 0,4% to 3,6%. The genetic share of GAD is about 32%. The rest is an influence of environmental factors, of which the most significant are childhood adversities and parental overprotection. In consequence of such features the genetic study of GAD is very difficult.

To reveal candidate genes for GAD the genetic study of brain neurotransmitters is dominated. Now there are proposed over 20 genes, which has been associated with GAD.

First candidate gene was proposed by D.C. Rowe with colleagues in 1998. It was the dopamine transporter gene (*DAT1*; modern gene symbol is *SLC6A3*; 5p15.33). The disorder symptoms are increased with a greater number of 10 tandem repeats of a 40 bp fragment in the 3'UT region of *DAT1* gene. In following year K. Ohara with colleagues obtained a significant similar result for the serotonin transporter gene (*5-HTT*; modern gene symbol is *SLC6A4*; 17q11.2). In this study tandem repeats of 17 bp have been identified in the second intron of the gene. The *5-HTT* gene variants are associated also with over 80 different diseases. Later A. Tadic with colleagues found a significant association between GAD and single nucleotide polymorphism (SNP) *T941G* (rs6323) in exon 8 of the monoamine oxidase A gene (*MAOA*; Xp11.3). In the *MAOA* gene *uVNTR* promoter J. Samochowiec with colleagues discovered an association between GAD and an increase of tandem repeats of 30 bp number over 3. In the study of J.S. You with colleagues there was showed the significant involvement of short alleles of the *5-HTT* gene (allase *SLC6A4*) in GAD, but there is not confirmed the involvement of variable number tandem repeats in this gene, as shown by Japanese authors. Short allele of *5-HTT* contains 14 tandem repeats of a 22 bp vs normal 16 in the *5-HTTLPR* intron region near the promoter.

In addition, the J.M. Hettema's group of American psychiatrists proposed three GAD candidate genes – the *GAD1* (Glutamate Decarboxylase 1; 2q31.1), the *HTR1A* (Serotonin Receptor 1A; 5q12.3) and the *COMT* (Catechol-O-methyltransferase; 22q11.21). Several SNPs were related to GAD: three SNPs (rs2241165, rs2058725 and rs3791850) were localized in the *GAD1* gene introns, one (rs6295) – in the *HTR1A* gene promoter and two in the *COMT* gene (rs4680 – in exon and rs165599 – in the 3'UTR).

A study dedicated to assessing the effects of exposure to the 2004 Florida hurricane reported increased risk of GAD in relation to SNP in the 3'UTR (rs4606) of the *RGS2* gene (Regulator of G-Protein Signaling 2; 1q31.2) and SNP in the promoter region (rs16147) of the *NPY* gene (Neuropeptide Y; 7p15.3).

A. J. Cooper with colleagues suggested some more two candidate genes for GAD: the hypophysis activating hormone (*PACAP*; allase *ADCYAP1*; 18p11.32) and the opioid receptor 1 (*OPRM1*; allase *MOR1*; 6q25.2). In the *PACAP* gene SNP *Asp54Gly* (rs2856966) was involved in GAD. It was located in exon 2 of the gene. There was also showed a small correlation between SNP *A118G* (rs1799971; *Asn40Asp*) in exon 1 of the *OPRM1* gene and GAD.

All these results should be taken quite critically. First, the study was carried out on a statistically small samples of a few hundred people. Second, the results of these studies was not confirmed by other authors for samples of a few thousand people. GAD problems remains relevant and requires further intense research efforts.

Keywords: general anxiety disorder, genetic research, neurotransmitters, candidate genes.

Надійшла до редакції 15.06.2020 р.