

КЛІНІКО-БІОЛОГІЧНІ АСПЕКТИ ОСОБИСТІСНИХ РОЗЛАДІВ

УДК 616.89-008.1:575

© В. М. Помогайбо, О. І. Березан, А. В. Петрушов, 2021

orcid.org/0000-0002-9828-2565

orcid.org/0000-0002-4959-3594

orcid.org/0000-0002-1269-2978

<https://doi.org/10.33989/2226-4078.2021.1.227328>

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 ОБСЕСИВНО-КОМПУЛЬСИВНОГО РОЗЛАДУ

Обсесивно-компульсивний розлад (ОКР) є відомим психіатричним захворюванням зі спадковою схильністю ($h^2=42-53\%$), поширеність якого варіює в межах 0,7-3,0%. Виявлено зчеплення ОКР з регіонами хромосом 9p24, 3q27-28 та 14q23-32. На цей час з високою достовірністю підтверджені варіанти 4-ьох генів, причетні до ризику ОКР. Два із цих генів пов'язані з системою серотоніну – SLC6A4 і HTR2A, а два беруть участь у модуляції катехоламінів, але тільки у чоловіків, – COMT і MAOA. Ще три гени мають помірну достовірність, із яких два пов'язані з обміном дофаміну – DAT1 і DRD3, а один – із обміном глутаматів – SLC1A1. Результати генетичних досліджень показали, що ОКР має полігенну природу, бо пов'язаний із низкою генів, причому більшість з них поодиночі вносить незначний ефект у ризик розвитку захворювання. Для виявлення цих

малих ефектів необхідні подальші дослідження на достатньо великих вибірках з врахуванням дії чинників навколишнього середовища.

Ключові слова: *обсесивно-компульсивний розлад, генетичні дослідження, кандидатні гени.*

Постановка проблеми. **Обсесивно-компульсивний розлад** (ОКР; obsessive-compulsive disorder; OCD), або невроз нав'язливих станів (ННС) характеризується повторюваними нападами нав'язливих думок, страхів і дій, які, на думку пацієнта, можуть знешкодити лякаючі події. При цьому пацієнт сам добре усвідомлює свій стан, але не може запобігти йому простими зусиллями волі. Захворювання розвивається, як правило, у осіб, схильних до нього, в результаті психічного стресу, тривалого психологічного дискомфорту, інфекційних агентів, автоімунних синдромів (American Psychiatric Association, 2013). Поширеність ОКР в генеральній сукупності варіює в межах 0,7-3,0% (Browne et al., 2014). У пацієнтів із ОКР протягом життя часто можуть з'являтися симптоми інших психопатологій: розладів тривожності (загальна тривожність, панічність, специфічні фобії тощо – понад 70%), депресивних розладів (понад 40%), тики (до 30%) тощо. У дітей інколи спостерігається тріада ментальних розладів: ОКР, нервові тики та дефіцит уваги з гіперактивністю. Крім того, симптоми ОКР часто супроводжують інші ментальні розлади, такі як шизофренія, біполярний розлад, розлад харчування та інші (American Psychiatric Association, 2013).

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

Мета статті полягає в теоретичному аналізі результатів сучасних досліджень генетичних механізмів обсесивно-компульсивного розладу.

Аналіз основних досліджень та публікацій. Генеалогічні дослідження. Дослідження родоводів та родин із випадками ОКР показали, що ризик розвитку розладу у родичів пробанда 1-го ступеня спорідненості складає в середньому 15%, що значно перевищує показник його поширеності в генеральній сукупності (Browne et al., 2014). Це свідчить про наявність генетичної складової в розвитку ОКР, що підтверджується також значною достовірною величиною його успадкованості (42-53%), одержаною за результатами

близнюкових досліджень (Monzani et al., 2014). Виявлені гендерні відмінності ОКР. Так, у чоловіків розлад починається у більш ранньому віці, ніж у жінок. Чоловіків при цьому більше турбують неприємні думки і хвороблива потреба в симетричності та порядку, а жінок – патологічне стремління до чистоти. Крім того, на зміст нав'язливих думок, дій та страхів можуть впливати географічні та культурні чинники (American Psychiatric Association, 2013).

Генетичне зчеплення. Відомі принаймні чотири публікації, які засвідчили зчеплення ОКР з певними регіонами трьох хромосом (Hanna et al. 2002; Samuels et al., 2007; Shugart et al., 2006; Willour et al., 2004). Ці дослідження були здійснені за допомогою алгоритму сканування геному, запропонованого Ch. Burge (Burge, & Karlin, 1997; Yeh, Lim & Burge, 2001). Результати досліджень показали в'язок із ОКР регіонів хромосом 9p24 (Hanna et al. 2002; Willour et al., 2004), 3q27-28 (Shugart et al., 2006) та 14q23-32 (Samuels et al., 2007; Samuels, 2009).

Виявилось також, що регіон хромосоми 3q27-28 містить три гени субодиниць рецепторів серотоніну – *HTR3C* (*5HT3C*), *HTR3D* (*5HT3D*) і *HTR3E* (*5HT3E*), – які можуть бути кандидатними генами ОКР. Крім того, ген *HTR3C* (3q27.1) експресується в клітинах головного мозку, де він продукує субодиницю рецептора 3 біогенного гормону 5-гідрокситриптаміну (серотоніну), який діє як найважливіший нейротрансмітер. Цей рецептор спричинює деполяризацію в нейронах після їх активації (Shugart et al., 2006). Усі три гени причетні до патогенезу не лише ОКР, а й шизофренії (MalaCard: The Human Disease Database, 2017).

Кандидатні гени та їх варіанти. На цей час, згідно оглядових публікацій і баз даних Інтернету, різними дослідниками запропоновано понад 40 кандидатних генів ОКР (Nicolini et al., 2011; Taylor, 2013; MalaCard: The Human Disease Database. Obsessive-Compulsive Disorder, 2017).

Але майже всі ці дослідження проведені на статистично незначних вибірках (переважно від кількох десятків до кількох сотень осіб), що дало суперечливі дані, не повною мірою використані методологічні можливості, наприклад, обстежені вибірки випадки-контроль, а генеалогічні дослідження не проведені. У зв'язку з цим канадський дослідник S. Taylor здійснив мета-аналіз результатів 113 досліджень, внаслідок чого

ним з високою достовірністю підтверджено варіанти кількох генів, причетні до ризику ОКР (Taylor, 2013a; 2013b). Два із цих генів пов'язані з обміном серотоніну – *SLC6A4* і *HTR2A*, два беруть участь у модуляції катехоламінів, але тільки у чоловіків, – *COMT* і *MAOA*. Ще три гени мають помірну достовірність, із яких два пов'язані з обміном дофаміну – *DAT1* і *DRD3*, а один – із обміном глутаматів – *SLC1A1*. Заслужують на увагу ще 13 кандидатних генів, які, на думку автора, потребують подальших досліджень.

Ген *SLC6A4* (17q11.2) кодує мембранний протеїн, який повертає нейротрансмітер серотонін із синапсу в пресинаптичний нейрон і дезактивує його. У його промоторі можуть бути один із двох поліморфізмів, які знижують експресію гена, чим спричинюють ризик ОКР. Один із них полягає у зміні кількості тандемних повторів розміром 21-22 bp і дістав назву 5-HTTLPR (5-HTT gene-linked promoter region). Нормальний («довгий») алель гена має 20-22 повтори, а зменшення повторів до 14 («короткий» алель) призводить до зниження рівня транскрипції. Другий поліморфізм є одонуклеотидним поліморфізмом (ОНП) rs25531 (A/G). При цьому експресія гена *SLC6A4* здійснюється за триалельним типом, бо ОНП може бути лише в «довгому» алелі. Ген *SLC6A4* причетний також до понад 80 захворювань, серед яких глибока депресія, біполярний розлад, шизофренія, розлад загальної тривожності, дефіцит уваги з гіперактивністю, аутизм, епілепсія, наркоманійна залежність тощо (MalaCard: The Human Disease Database, 2017a).

Ген *HTR2A* (13q14.2) кодує один із рецепторів серотоніну і експресується переважно в корі головного мозку та деяких базальних ядрах. Мета-аналіз підтвердив, що алель гена з одним із двох ідентичних за ефектом ОНП (rs6311 або rs6313) має низьку функціональність і спричинює ризик ОКР. ОНП rs6311 (A1438G) знаходиться у промоторі, а rs6313 (T102C) – у екзоні 1 гена. Ген *HTR2A* причетний також до близько 60 захворювань, у тому числі до шизофренії, глибокої депресії, біполярного розладу, розладу тривожності, аутизму, дефіциту уваги з гіперактивністю та інших.

Ген *COMT* (22q11.21) кодує фермент катехол-О-метилтрансферазу, який каталізує приєднання метильної групи до катехоламінів, у тому числі до нейротрансмітерів дофаміну, адреналіну і норадреналіну. В екзоні 4 гена може трапитися

ОНП G472A (rs4680), який знижує його функціональність і стає причетним до ОКР. Крім ОКР варіанти гена *COMT* пов'язані з майже 150 захворюваннями, у тому числі із шизофренією, дефіцитом уваги з гіперактивністю, розладом загальної тривожності, біполярним розладом, аутизмом, наркоманійною залежністю, онкохворобами тощо.

Ген *MAOA* (Xp11.3) 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 тканинах тіла. У сайті рестрикції EcoRV гена *MAOA* виявлено нейтральний ОНП T5151C (Asp1711Asp), який ушкоджує цей сайт, що призводить до ризику ОКР. Варіанти гена пов'язані також із понад 60 захворюваннями, серед яких аутизм, біполярний розлад, шизофренія, розлад загальної тривожності, дефіцит уваги з гіперактивністю, наркоманійна залежність тощо.

Ген *DAT1* (*SLC6A3*; 5p15.33) кодує протеїн, який обмежує дію дофаміну, повертаючи його із синапсу в пресинаптичну зону. Він максимально експресується в головному мозку. Порушення функцій гена спричинюється зміною кількості тандемних повторів (ЗКТП; variable number tandem repeat, VNTR) розміром 40 bp у його нетранслюючому регіоні 3'UTR. Симптоми розладу підсилюються при зростанні кількості повторів до 10 і більше. Ген *DAT1* також причетний до понад 60 інших захворювань, серед яких аутизм, біполярний розлад, шизофренія, розлад загальної тривожності, дефіцит уваги з гіперактивністю тощо.

Ген *DRD3* (3q13.31) кодує один із 5-и рецепторів дофаміну – D3-рецептор, який функціонує в лімбічній системі головного мозку. Наявність ОНП rs6280 (T vs C) в рестрикційному сайті MscI гена порушує відповідність рецептора дофаміну, чим спричинює ризик ОКР. Ген *DRD3* причетний також до понад 30 захворювань, серед яких шизофренія, біполярний розлад, глибока депресія, аутизм, дефіцит уваги з гіперактивністю та численні форми наркоманійної залежності.

Ген *SLC1A1* (9p24.2) кодує один із транспортерів глутамату, які в головному мозку припиняють постсинаптичну дію цього нейротрансмітера, а також підтримують його нормальну концентрацію в міжклітинному просторі. У нетранслюючому регіоні 3'UTR гена було виявлено ОНП

rs3087879 (GvsC), який пов'язаний із ризиком ОКР. Ген *SLC1A1* причетний також до понад 10 захворювань, у тому числі до шизофренії, аутизму, аміноацидурії тощо.

Висновки та перспективи подальших розвідок. Огляд результатів дослідження генетики ОКР показав, що цей розлад має полігенну природу, бо пов'язаний із низкою генів, причому більшість з них поодиночці вносить незначний ефект у ризик розвитку захворювання. Для виявлення цих малих ефектів певних варіантів кандидатних генів необхідні подальші дослідження на достатньо великих вибірках. Крім того, до етіологію розладу можуть бути причетні також чинники навколишнього середовища. Внаслідок таких особливостей необхідні ретельні дослідження не лише взаємодії ген – ген, а й ген – навколишнє середовище. А для виявлення достовірних кандидатних генів ОКР необхідно брати до уваги й супутні захворювання. Картина ОКР надзвичайно різноманітна не тільки протягом життя одного пацієнта, а й між пацієнтами в межах однієї родини, що свідчить про генетичну гетерогенність розладу, що ще більше ускладнює його дослідження. Враховуючи ці проблеми, вивчення генетичної природи та середовищних чинників ризику ОКР конче потрібні для забезпечення найбільш ранньої та найбільш точної діагностики ОКР з врахуванням дії чинників навколишнього середовища.

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. Ментальні та генетичні чинники життєвого успіху особистості. *Психологія і*

- особистість*. 2019. № 2(16). С. 244–256. doi: 10.33989/2226-4078.2019.2.177359.
- 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(17). С. 212–223. doi: 10.33989/2226-4078.2020.1.195251.
- Помогайбо В. М., Березан О. І., Петрушов А. В. Генетика розладу загальної тривожності. *Психологія і особистість*. 2020. №2(18). С. 280–223. doi: 10.33989/2226-4078.2020.2.211928.
- Diagnostic and statistical manual of mental disorders: DSM-5. 5th ed. Washington : American Psychiatric Association, 2013. 992 p.
- Browne H. A., Gair Sh. L., Scharf J. M., Grice D. E. Genetics of obsessive-compulsive disorder and related disorders. *Psychiatr. Clin. North Am.* 2014. Vol. 37(3). P. 319–335.
- Burge Ch., Karlin S. Prediction of complete gene structures in human genomic DNA. *J. Mol. Biol.* 1997. Vol. 268, No. 1. P. 78–94.
- Hanna G., Veenstra-VanderWeele J., Cox N. J. et al. Genome-wide linkage analysis of families with obsessive-compulsive disorder ascertained through pediatric probands. *Am. J. Med. Genet. Part B: Neuropsychiatr. Genet.* 2002. Vol. 114, No. 5. P. 541–552.
- MalaCard: The Human Disease Database. 2017a. URL: <http://www.malacards.org/>
- MalaCard: The Human Disease Database. Obsessive-Compulsive Disorder. 2017b. URL: http://www.malacards.org/card/obsessive_compulsive_disorder?se=arch=obsessive-compulsive+disorder
- Monzani B., Rijdsdijk F., Harris J., Mataix-Cols D. The structure of genetic and environmental risk factors for dimensional representations of DSM-5 obsessive-compulsive spectrum disorders. *JAMA Psychiatry*. 2014. Vol. 71, No. 2. P. 182–189.
- Nicolini H., Arnold P., Nestadt G. et al. Overview of genetics and obsessive-compulsive disorder. *Obsessive-compulsive spectrum disorders: refining the research agenda for DSM-V* / Eds. E. Hollander et al. Arlington : American Psychiatric Association, 2011. 258 p.
- Samuels J. F. Recent advances in the genetics of obsessive-compulsive disorder. *Current Psychiatry Reports*. 2009. Vol. 11, No. 4. P. 277–282.
- Samuels J., Shugart Y. Y., Grados M. A. et al. Significant linkage to compulsive hoarding on chromosome 14 in families with obsessive-compulsive disorder: results from the OCD

- Collaborative Genetics Study. *Am. J. Psychiatry*. 2007. Vol. 164, No. 3. P. 493–499.
- Shugart Y. Y., Samuels J., Willour V. L. et al. Genome-wide linkage scan for obsessive-compulsive disorder: evidence for susceptibility loci on chromosomes 3q, 7p, 1q, 15q, and 6q. *Mol. Psychiatry*. 2006. Vol. 11, No. 8. P. 763–770.
- Taylor S. Appendix to «Molecular genetics of obsessive-compulsive disorder: a comprehensive meta-analysis of genetic association studies». 2013. URL: <https://www.nature.com/mp/journal/v18/n7/extref/mp201276x1.pdf>
- Taylor S. Molecular genetics of obsessive--compulsive disorder: a comprehensive meta-analysis of genetic association studies. *Mol. Psychiatry*. 2013. Vol. 18, No. 7. P. 799–805.
- Willour V. L., Shugart Y. Y., Samuels J. et al. Replication study supports evidence for linkage to 9p24 in obsessive-compulsive disorder. *Am. J. Hum. Genet.* 2004. Vol. 75, No. 3. P. 508–513.
- Yeh R.-F., Lim L. P., Burge Ch. B. Computational inference of homologous gene structures in the human genome. *Genome Res.* 2001. Vol. 11, No. 5. P. 803–816.

References

- Browne, H. A., Gair, Sh. L., Scharf, J. M., & Grice, D. E. (2014). Genetics of obsessive-compulsive disorder and related disorders. *Psychiatr. Clin. North Am.*, 37(3), 319-335.
- Burge, Ch., & Karlin, S. (1997). Prediction of complete gene structures in human genomic DNA. *J. Mol. Biol.*, 268(1), 78-94.
- Diagnostic and statistical manual of mental disorders: DSM-5.* (2013). 5th ed. Washington: American Psychiatric Association.
- Hanna, G., Veenstra-VanderWeele, J., Cox, N. J., Boehnke, M., Himle, J. A., Curtis, G. C., Leventhal, B. L., & Cook, E. H. (2002). Genome-wide linkage analysis of families with obsessive-compulsive disorder ascertained through pediatric probands. *Am. J. Med. Genet. Part B: Neuropsychiatr. Genet.* 114(5), 541-552.
- MalaCard: The Human Disease Database.* (2017a). Retrieved from <http://www.malacards.org/>
- MalaCard: The Human Disease Database. Obsessive-Compulsive Disorder.* (2017b). Retrieved from http://www.malacards.org/card/obsessive_compulsive_disorder?search=obsessive_compulsive+disorder
- Monzani, B., F. Rijdsdijk, Harris, J., & Mataix-Cols, D. (2014). The structure of genetic and environmental risk factors for dimensional representations of DSM-5 obsessive-compulsive spectrum disorders. *JAMA Psychiatry*, 71(2), 182-189.

- Nicolini, H., Arnold, P., Nestadt, G., Lanzagorta, N., & Kennedy, J. L. (2011). Overview of genetics and obsessive-compulsive disorder. In: E. Hollander et al. (Eds.) *Obsessive-compulsive spectrum disorders: refining the research agenda for DSM-V* (p. 141-159). Arlington: American Psychiatric Association.
- 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 [in Ukrainian]. doi: 10.29254/2077-4214-2018-4-2-147-62-65.
- Pomohaibo, V. M., Berezan, O. I. & Petrushov, A. V. (2020). Henetyka intelektualnoi nedostatnosti [Genetics of intellectual disability]. *Psykhologhiia i osobystist [Psychology and personality]*, 1(17), 212-223 [in Ukrainian]. doi: 10.33989/2226-4078.2020.1.195251.
- Pomohaibo, V. M., Berezan, O. I. & Petrushov, A. V. (2020b). Henetyka rozladu zahalnoi tryvozhnosti [Genetics of generalized anxiety disorder]. *Psykhologhiia i osobystist [Psychology and personality]*, 2(18), 280-223 [in Ukrainian]. doi: 10.33989/2226-4078.2020.2.211928.
- Pomohaibo, V. M., Berezan, O. I., & Petrushov, A. V. (2017). Henetyka rozladiv autystychnoho spektru [Genetics of autism spectrum disorders]. *Svit medytsyny ta biolohii [World of Medicine and Biology]*, 1(59), 208-212 [in Ukrainian].
- Pomohaibo, V. M., Berezan, O. I., & Petrushov, A. V. (2018b). Henetyka spetsyfychnoho rozladu navchannia [Genetics of Specific learning disorder]. *Psykhologhiia i osobystist [Psychology and personality]*, 2(14), 197-207 [in Ukrainian]. doi: 10.5281/zenodo.1342361.
- Pomohaibo, V. M., Berezan, O. I., & Petrushov, A. V. (2018a). Henetyka syndromu defitsytu uvahy z hiperaktyvnistiui [Genetics of attention-deficit/hyperactivity disorder]. *Psykhologhiia i osobystist [Psychology and personality]*, 1(13), 171-182 [in Ukrainian]. doi: 10.5281/zenodo.1170324.
- Pomohaibo, V. M., Berezan, O. I., & Petrushov, A. V. (2019a). Shyzofreniia: poshuk henetychnykh faktoriv ryzyku [Schizophrenia: The search for genetic risk factors]. *Psykhologhiia i osobystist [Psychology and personality]*, 1(15), 241-252 [in Ukrainian]. doi: 10.5281/zenodo.2560068.
- Pomohaibo, V. M., Berezan, O. I., & Petrushov, A. V. (2019b). Mentalni ta henetychni chynnyky zhyttievoho uspicchu osobystosti [Mental and genetic factors of personal life success]. *Psykhologhiia i osobystist [Psychology and personality]*, 2(16), 244-256. [in Ukrainian]. doi: 10.33989/2226-4078.2019.2.177359.
- Pomohaibo, V. M., Berezan, O. I., & Petrushov, A. V. (2019c). Henetyka velykoho depresyvnoho rozladu [Genetics of major depressive disorder]. *Svit medytsyny ta biolohii [Bulletin of problems biology*

& medicine], 1(2(149)), 40-45 [in Ukrainian]. doi: 10.29254/2077-4214-2019-1-2-149-40-45.

- Samuels, J. F. (2009). Recent advances in the genetics of obsessive-compulsive disorder. *Current Psych. Reports*, 11(4), 277-282.
- Samuels, J., Shugart, Y. Y., Grados, M. A., Willour, V. L., Bienvenu, O. J., Greenberg, B. D. ... Nestadt, G. (2007). Significant linkage to compulsive hoarding on chromosome 14 in families with obsessive-compulsive disorder: results from the OCD Collaborative Genetics Study. *Am. J. Psychiatry*, 164(3), 493-499.
- Shugart, Y. Y., Samuels, J., Willour, V. L., Grados, M. A., Greenberg, B. D. ... Nestadt, G. (2006). Genome-wide linkage scan for obsessive-compulsive disorder: evidence for susceptibility loci on chromosomes 3q, 7p, 1q, 15q, and 6q. *Mol. Psychiatry*, 11(8), 763-770.
- Taylor, S. (2013). *Appendix to «Molecular genetics of obsessive-compulsive disorder: a comprehensive meta-analysis of genetic association studies»*. Retrieved from <https://www.nature.com/mp/journal/v18/n7/extref/mp201276x1.pdf>
- Taylor, S. (2013). Molecular genetics of obsessive-compulsive disorder: a comprehensive meta-analysis of genetic association studies. *Mol. Psychiatry*, 18(7), 799-805.
- Willour, V. L., Shugart, Y. Y., Samuels, J., Grados, M., Cullen, B. ... Nestadt, G. (2004). Replication study supports evidence for linkage to 9p24 in obsessive-compulsive disorder. *Am. J. Hum. Genet.*, 75(3), 508-513.
- Yeh, R.-F., Lim, L. P., & Burge, Ch. B. (2001). Computational inference of homologous gene structures in the human genome. *Genome Res.*, 11(5), 803-816.

V. Pomohaibo, O. Berezan, A. Petrushov

GENETICS OF OBSESSIVE-COMPULSIVE DISORDER

Obsessive-compulsive disorder (OCD) is characterized by recurrent episodes of obsessive thoughts, fears, and actions, which, in the opinion of the patient, can defuse frightening events. A patient himself is aware of his condition, but cannot prevent it by a simple effort of will. The prevalence of OCD in the general population varies between 0.7% and 3.0%. Patients with OCD often can have a lifetime diagnosis of other psychopathology – an anxiety disorder, depressive disorder, tic disorder and others. In addition, the OCD symptoms often accompany other mental disorders, such as schizophrenia, bipolar disorder, eating disorder and others.

Family studies in OCD showed that the disorder risk of first-degree relatives of individuals with OCD were approximately 15%, that more likely to develop OCD than its prevalence in the general population. This indicates the presence of a genetic component in the OCD development, that is also confirmed by the significant

reliable value of the heritability of OCD (42-53%). Males have an earlier age at onset of OCD than females. Moreover, males more likely to have symptoms in the forbidden thoughts and symmetry dimensions and females more likely to have symptoms in the cleaning dimension. In addition, geographical and cultural factors may shape the content of obsessions and compulsions.

There are four publications that have shown OCD genetic linkage with defined regions of three chromosomes: 9p24, 3q27-28 and 14q23-32. It was also found that the region of chromosome 3q27-28 contains three genes of serotonin receptor subunits – HTR3C (5HT3C), HTR3D (5HT3D) and HTR3E (5HT3E). These genes can be candidate genes for OCD. In addition, the HTR3C gene (3q27.1) is expressed in the brain cells, where it produces the serotonin receptor 3 subunit, which is a very important neurotransmitter. All three genes involved in the pathogenesis of not only OCD, but also of schizophrenia.

Now, according to scientific reviews and «MalaCard: The Human Disease Database» above 40 OCD candidate genes were offered by various researchers. But almost all these studies were conducted on statistically insignificant samples (mostly from several dozens to several hundred individuals), which gave discrepant findings. In addition, not fully used methodological possibilities, for example, case-control samples were used, but family studies were not used. For this reason, the Canadian researcher S. Taylor (2013) conducted a meta-analysis of the findings of 113 studies and obtained high reliable confirmation of an assumption that variants of several genes are involved in the risk of OCD. Two of these genes associated with metabolism of serotonin (SLC6A4 and HTR2A) and two genes, in males only, are involved in catecholamine modulation (COMT and MAOA). Some more three genes have moderate reliability, two of which are associated with the dopamine system (DRD3 and DAT1) and one is associated with the glutamate system (SLC1A1). In addition, in S. Taylor's opinion, 13 candidate genes attract an attention and merit further investigation.

The results of genetic studies showed that OCD has a polygenic nature, because it is associated with multiple genes, everyone of them makes small contributions to a risk for the disorder. To reveal of these small effects, further studies of fairly large samples are needed. In addition, environmental factors may be involved in the OCD etiology that further exploration of gene–gene and gene–environment interactions is needed. To identify reliable OCD candidate genes all comorbidities must take into account. The OCD picture is extremely various not only in a lifetime of one patient, but between patients within the same family that indicates genetic heterogeneity of the disorder, which complicates the study in addition. These problems induce to study the genetic nature and environmental risk factors of OCD to ensure an earliest and most accurate diagnosis of OCD with due regard for environmental factors.

Keywords: obsessive-compulsive disorder, genetic studies, candidate genes.

Надійшла до редакції 30.12.2020 р.