

Полиморфный вариант rs10828317 гена *PIP5K2A* у больных с алкогольной зависимостью и аффективными расстройствами

Михалицкая Е.В.¹, Вялова Н.М.¹, Федоренко О.Ю.^{1,2},
Рощина О.В.¹, Симуткин Г.Г.¹, Бохан Н.А.¹, Иванова С.А.^{1,2}

¹Научно-исследовательский институт психического здоровья ФГБНУ

«Томский национальный исследовательский медицинский центр Российской академии наук», Томск;

²ФГАОУ ВО «Национальный исследовательский Томский политехнический университет», Томск

¹Россия, 634014, Томск, ул. Алеутская, 4; ²Россия, 634050, Томск, проспект Ленина, 30

Алкогольная зависимость (АЗ) и аффективные расстройства (АР) являются серьезной медицинской и социально-экономической проблемой современного общества. Существует гипотеза о том, что оба расстройства имеют общую нейробиологическую основу. Фосфатидилинозитол-4-фосфат-5-киназа тип 2 альфа (*PIP5K2A*) играет важную роль в нейрональных фосфоинозитидных сигнальных путях. Несинонимичная мутация rs10828317 гена *PIP5K2A* приводит к изменению конформации белка *PIP5K2A* и снижению функциональной активности этого фермента. В данном исследовании проведена оценка возможности использования полиморфного варианта rs10828317 гена *PIP5K2A* в качестве маркера АЗ и АР.

Цель исследования — изучение ассоциации полиморфного варианта rs10828317 гена *PIP5K2A* с клиническими характеристиками течения АЗ и АР.

Пациенты и методы. Обследовано 255 больных с АЗ и 325 пациентов с АР. Из числа участников исследования 126 человек с АЗ и 71 человек с АР прошли комплексное клиническое, клиничко-динамическое, психодиагностическое исследование с использованием набора клинических шкал и тестов, таких как Руководство к структурированному интервью для шкалы депрессии Гамильтона, версия для сезонного аффективного расстройства (Structured Interview Guide For The Hamilton Depression Rating Scale, Seasonal Affective Disorders Version, SIGH-SAD), Тест для выявления расстройств, обусловленных употреблением алкоголя (Alcohol Use Disorders Identification Test, AUDIT), Самооценочную обсессивно-компульсивную шкалу влечения к алкоголю (ОКШ).

Результаты и обсуждение. У пациентов с АЗ показана ассоциация полиморфного варианта rs10828317 гена *PIP5K2A* с суммой баллов оценки влечения к алкоголю, проведенной с использованием ОКШ после курса лечения в стационаре; у пациентов с АР — со степенью тяжести атипичной депрессивной симптоматики, оцененной по шкале SIGH-SAD на момент поступления пациентов в стационар.

Заключение. Полученные пилотные результаты свидетельствуют о вовлеченности полиморфного варианта rs10828317 гена *PIP5K2A* в патофизиологические процессы формирования АЗ и АР.

Ключевые слова: аффективные расстройства; алкогольная зависимость; полиморфный вариант; ген *PIP5K2A*.

Контакты: Екатерина Викторовна Михалицкая; uzen63@mail.ru

Для ссылки: Михалицкая ЕВ, Вялова НМ, Федоренко ОЮ и др. Полиморфный вариант rs10828317 гена *PIP5K2A* у больных с алкогольной зависимостью и аффективными расстройствами. Неврология, нейропсихиатрия, психосоматика. 2021;13(3):48–52. DOI: 10.14412/2074-2711-2021-3-48-52

PIP5K2A (rs10828317) polymorphism in patients with alcohol dependence and affective disorders

Mikhailitskaya E.V.¹, Vylova N.M.¹, Fedorenko O.Yu.^{1,2}, Roshchina O.V.¹, Simutkin G.G.¹, Bokhan N.A.¹, Ivanova S.A.^{1,2}

¹Mental Health Research Institute, Tomsk National Research Medical Center, Russian Academy of Sciences, Tomsk;

²Tomsk National Research Polytechnic University, Tomsk

¹4, Aleutskaya Str., Tomsk 634014, Russia; ²30, Lenina Ave., Tomsk 634050, Russia

Alcohol dependence (AD) and affective disorders (ADs) are serious medical and socio-economic problems of modern society. It is hypothesized that both disorders share a common neurobiological basis. Phosphatidylinositol-4-phosphate-5-kinase type 2 alpha (*PIP5K2A*) plays an essential role in neuronal phosphoinositide signaling pathways. Nonsynonymous rs10828317 mutation of the *PIP5K2A* gene leads to conformational changes of the *PIP5K2A* protein and a decrease in the functional activity of this enzyme. In this study, we assessed the possibility of using the rs10828317 polymorphic variant of the *PIP5K2A* gene as a marker of AD and ADs.

Objective: to study the associations of the *PIP5K2A* (rs10828317) polymorphism with AD and ADs clinical course.

Patients and methods. We enrolled 255 patients with AD and 325 patients with ADs. 126 patients with AD and 71 patients with ADs underwent a comprehensive clinical, clinical-dynamic, psychodiagnostic assessment using a set of clinical scales and tests, including Structured Interview Guide For The Hamilton Depression Rating Scale, Seasonal Affective Disorders Version (SIGH-SAD), Alcohol Use Disorders Identification Test (AUDIT), The Obsessive-Compulsive Drinking Scale for craving in alcohol (OCDS).

Results and discussion. *PIP5K2A* (rs10828317) polymorphism in patients with AD was associated with the OCDS mean score after the inpatient treatment; in patients with ADs - with the severity of atypical depression symptoms assessed by SIGH-SAD at the time of admission.

Conclusion. The results of our pilot study indicate the involvement of *PIP5K2A* (rs10828317) polymorphism in the AD and ADs pathophysiology.

Keywords: *affective disorders; alcohol dependence; polymorphism; PIP5K2A.*

Contact: *Ekaterina Viktorovna Mikhailitskaya; uzen63@mail.ru*

For reference: *Mikhailitskaya EV, Vyalova NM, Fedorenko OYu, et al. PIP5K2A (rs10828317) polymorphism in patients with alcohol dependence and affective disorders. Nevrologiya, neiropsikhiatriya, psikhosomatika = Neurology, Neuropsychiatry, Psychosomatics. 2021;13(3):48–52. DOI: 10.14412/2074-2711-2021-3-48-52*

Алкогольная зависимость (АЗ) и аффективные расстройства (АР) являются серьезной медицинской и социально-экономической проблемой современного общества [1].

Согласно данным литературы, между АР и АЗ существует определенная взаимосвязь [2, 3]. Существует гипотеза о том, что оба расстройства имеют общую нейробиологическую основу [4]. Анализ данных полногеномного поиска ассоциаций (genome-wide association studies, GWAS) демонстрирует большой вклад общих вариантов генов в риск развития как зависимости от психоактивных веществ, так и психических расстройств [5].

Фосфатидилинозитол-4-фосфат-5-киназа тип 2 альфа (phosphatidylinositol-4-phosphate-5-kinase type 2 alpha, PIP5K2A) играет важную роль в мембранной передаче нейронных сигналов [6–8]. Она регулирует функциональную активность калиевых каналов KCNQ, которые участвуют в поддержании мембранного потенциала дофаминовых нейронов [9, 10], а также глутаматных транспортеров EAAT3 [11] и ионотропных глутаматных рецепторов GluA1 — наиболее важных возбуждающих рецепторов в центральной нервной системе [12].

Ген *PIP5K2A* локализован в хромосомном регионе 10p12. Несмотря на то что в работах ряда исследователей демонстрируются данные об отсутствии вклада *PIP5K2A* в формирование психических и поведенческих расстройств [13], существуют также и данные о его ассоциации с шизофренией [14, 15], биполярным аффективным расстройством [16] и депрессивным расстройством [17], а также с эффективностью их терапии [18, 19].

Полиморфный вариант rs10828317 гена *PIP5K2A* является функциональным полиморфизмом, при котором аминокислотная замена N251S приводит к изменению конформации белка и, как следствие, к снижению функциональной активности фермента PIP5K2A. Показано, что данная мутация приводит к нарушениям, связанным с глутаматергической [11, 12] и дофаминергической [9] системами. В отдельных исследованиях продемонстрирована ассоциация полиморфного варианта rs10828317 гена *PIP5K2A* с шизофренией [20] и депрессивными расстройствами [19].

Нами было высказано предположение о том, что нарушение функций PIP5K2A в результате появления функционального полиморфизма rs10828317 гена *PIP5K2A* может быть связано с патогенетическими механизмами формирования АЗ и АР и ассоциировано с клиническими характеристиками течения данных расстройств.

Цель исследования — изучение ассоциации полиморфного варианта rs10828317 гена *PIP5K2A* с клиническими характеристиками течения АЗ и АР.

Пациенты и методы. Объектом исследования стали пациенты, проходившие лечение в клиниках НИИ психического здоровья Томского национального исследовательского медицинского центра (НИМЦ, отделение аффективных

состояний и отделение аддиктивных состояний). Исследование проведено согласно протоколу, который был рассмотрен и утвержден биоэтическим комитетом НИИ психического здоровья Томского НИМЦ (регистрационный № 407 от 02.10.2018). До начала исследования все участники подписали форму информированного согласия.

Обследовано 255 человек с диагностированным, в соответствии с критериями Международной классификации болезней 10-го пересмотра, синдромом зависимости от алкоголя (F10.2) и 325 пациентов с депрессивным эпизодом в рамках расстройств кластера F31, F32, F33 или дистимией (F34.1), а также 356 психически и соматически здоровых лиц в качестве контрольной группы. В группу больных с АЗ вошли 229 мужчин и 26 женщин (средний возраст — 41 [33; 51] год); в группу больных с АР — 261 женщина и 64 мужчины (средний возраст — 52 [41; 58] года) и в группу сравнения — 238 женщин и 118 мужчин (средний возраст — 25 [21; 40] лет).

Из числа участников исследования 126 пациентов с АЗ и 71 пациент с АР прошли комплексное клиническое, клинико-динамическое, психодиагностическое исследование с использованием набора клинических шкал и тестов в двух «точках обследования»: в течение первой недели терапии (после купирования абстинентной симптоматики в случае обращения за помощью в состоянии отмены алкоголя) и после 4 нед психофармакотерапии.

Для объективной количественной оценки тяжести депрессии и динамики состояния на фоне проводимой терапии использовали руководство к структурированному интервью для Шкалы депрессии Гамильтона, версия для сезонного аффективного расстройства (Structured Interview Guide For The Hamilton Depression Rating Scale, Seasonal Affective Disorders Version, SIGH-SAD), оценивающее выраженность типичной и атипичной депрессивной симптоматики. Для скрининга нарушений, связанных с употреблением алкоголя, использовали Тест для выявления расстройств, обусловленных употреблением алкоголя (Alcohol Use Disorders Identification Test, AUDIT). Для исследования влечения к алкоголю за последнюю неделю использовали Самооценочную обсессивно-компульсивную шкалу влечения к алкоголю (ОКШ).

ДНК выделяли стандартным фенол-хлороформным методом. Генотипирование полиморфного варианта rs10828317 гена *PIP5K2A* проводили методом полимеразной цепной реакции в режиме реального времени на амплификаторе Applied Biosystems™ QuantStudio™ 5 Real-Time PCR System (Applied Biosystems, США) на базе ЦКП «Медицинская геномика» с использованием наборов TaqMan1 Validated SNP Genotyping Assay (Applied Biosystems, США).

Обработка данных проведена с использованием пакета стандартных программ Statistica 12.0 для Windows (StatSoft Inc., США). Для сравнения исследуемых групп использовались критерии Краскела–Уоллиса и χ^2 Пирсона с поправкой

Йейтса на непрерывность при числе степеней свободы, равном 1, а также с поправкой Бонферрони при попарном сравнении более чем двух групп. Распределение генотипов по исследованным полиморфным локусам проверено на соответствие равновесию Харди–Вайнберга с помощью критерия χ^2 . Наблюдаемые частоты генотипов в исследуемых группах соответствуют ожидаемым. Для всех анализов различия считались статистически значимыми при уровне $p < 0,05$.

Результаты. Проведено исследование распределения частот генотипов и аллелей полиморфного варианта rs10828317 гена *PIP5K2A* у пациентов с АЗ, АР и лиц контрольной группы (табл. 1). При сравнении исследуемых групп были выявлены статистически значимые различия в распределении генотипов ($\chi^2=10,11$; $p=0,039$), но не аллелей ($\chi^2=5,67$; $p=0,059$) полиморфизма rs10828317 гена *PIP5K2A*.

Попарное сравнение исследуемых групп выявило статистически значимые различия между группами больных с АЗ и больных с АР в распределении как генотипов ($\chi^2=7,07$; $p=0,029$), так и аллелей ($\chi^2=3,96$; $p=0,047$). Генотип ТТ, как и аллель Т, чаще встречались в группе больных с АЗ (52,55 и 71,76% соответственно), чем в группе больных с АР

(41,85 и 66,31% соответственно). Аллель Т также встречался чаще в группе больных с АЗ (71,76%), чем в группе контроля (65,73%; $\chi^2=4,99$; $p=0,026$). При этом после введения поправки на множественное сравнение статистическая значимость исчезает.

Из всех обследованных 126 пациентов с АЗ и 71 пациент с АР прошли комплексное клиническое, клинико-динамическое, психодиагностическое исследование. На основе этого был проведен анализ ассоциаций генотипов полиморфного варианта rs10828317 гена *PIP5K2A* с клиническими характеристиками течения заболевания.

У больных с АЗ выявлена ассоциация полиморфного варианта rs10828317 гена *PIP5K2A* с баллами оценки патологического влечения к алкоголю, оцененного по шкале ОКШ после курса психофармакотерапии ($p=0,0001$). Пациенты, у которых выявлено носительство генотипа ТТ, показывают более высокие баллы оценки влечения к алкоголю (4 [0; 11]), чем носители генотипов СТ и СС (0 [0; 3,5] и 0 [0; 2] соответственно; табл. 2).

У больных с АР была показана ассоциация rs10828317 гена *PIP5K2A* со степенью тяжести атипичной депрессивной симптоматики на момент поступления пациентов в стационар ($p=0,039$; табл. 3). Носители генотипа СС и полиморфизма rs10828317 имели больший балл при оценке атипичной депрессивной симптоматики (7,5 [5,5; 15,5]), чем носители генотипов СТ и ТТ (5 [4; 7] и 6 [3; 9] соответственно).

Обсуждение. Ген *PIP5K2A* является геном-кандидатом ряда психических расстройств. Наиболее доказано его влияние при шизофрении [14, 15] и биполярных аффективных расстройствах [16], в меньшей мере – при депрессивных расстройствах [19, 20].

Полиморфный вариант rs10828317 гена *PIP5K2A* является миссенс-мутацией. Она приводит к аминокислотной замене и, как следствие, к снижению функциональной активности фермента *PIP5K2A*. Показано, что данная мутация приводит к нарушениям работы глутаматных транспортеров [11], глутаматных рецепторов [12] и каналов KCNQ [9].

Кроме того, дисбаланс ряда компонентов PI3K/AKT1-сигнального пути (PIK3C3, *PIP5K2A*, PLCG1, SYNJ1, IMPA2, AKT1, GSK3B, TCF4), которые активируются как нейротрофическими факторами, так и через глутаматные рецепторы, выявляется при депрессивных расстройствах и алкогольной зависимости [5].

В настоящем исследовании впервые показано различие в носительстве полиморфизма rs10828317 гена *PIP5K2A* между группами больных с АЗ, АР и контрольной группой. Впервые проведена оценка ассоциаций данного полиморфизма с клини-

Таблица 1. Распределение частот генотипов и аллелей полиморфного варианта rs10828317 гена *PIP5K2A* в группах пациентов с АЗ, с АР и в контрольной группе, n (%)

Table 1. Allele frequency and genotype distribution of rs10828317 polymorphic variant of the *PIP5K2A* gene in patients with AD and ADs and in control group, n (%)

Генотипы и аллели	Пациенты с АЗ (n=255)	Пациенты с АР (n=325)	Контроль (n=356)	χ^2 , p
СС	23 (9,02)	30 (9,23)	45 (12,56)	$\chi^2=10,11$; $p=0,039^*$
СТ	98 (38,43)	159 (48,92)	154 (43,26)	
ТТ	134 (52,55)	136 (41,85)	157 (44,10)	
С	144 (28,24)	219 (33,69)	244 (34,27)	$\chi^2=5,67$; $p=0,059$
Т	366 (71,76)	431 (66,31)	468 (65,73)	
HWE	$\chi^2=0,68$; $p=0,41$	$\chi^2=2,93$; $p=0,09$	$\chi^2=0,56$; $p=0,45$	

Примечание. В табл. 1–3: * – уровень статистически значимых различий $p < 0,05$.

Таблица 2. Ассоциации полиморфного варианта rs10828317 гена *PIP5K2A* с оценками показателей ОКШ в динамике терапии и AUDIT в группе больных с АЗ, Me [25-й; 75-й перцентили]

Table 2. Associations of *PIP5K2A* (rs10828317) polymorphism with ODS scores at the follow-up and AUDIT scores in patients with AD, Me [25; 75 percentiles]

Показатель	Генотип			p
	СС (n=23)	СТ (n=48)	ТТ (n=55)	
AUDIT	27 [18; 36]	26,5 [22,5; 33]	29 [21; 33]	0,99
ОКШ при поступлении	38 [31; 47]	34,5 [28,5; 39]	34 [28; 41]	0,37
ОКШ через 4 нед	0 [0; 2]	0 [0; 3,5]	4 [0; 11]	0,0001*

Таблица 3. Ассоциации полиморфного варианта rs10828317 гена *PIP5K2A* с динамикой степени тяжести текущего депрессивного эпизода, оцененной по шкале *SIGH-SAD* у больных с АР, Ме [25-й; 75-й перцентили]

Table 3. Associations of *PIP5K2A* (rs10828317) polymorphism with *SIGH-SAD* severity of current depressive episode in patients with ADs, Me [25; 75 percentiles]

SIGH-SAD	CC (n=16)	Генотип CT (n=34)	TT (n=21)	P
При поступлении:				
типичная депрессивная симптоматика	23 [17,5; 25,5]	20,5 [16; 25]	23 [16; 25]	0,70
атипичная депрессивная симптоматика	7,5 [5,5; 15,5]	5 [4; 7]	6 [3; 9]	0,039*
суммарный балл	31 [23,5; 43,5]	26,5 [22; 32]	30 [20; 32]	0,11
Через 4 нед:				
типичная депрессивная симптоматика	5 [2,5; 7]	4 [2; 8]	6 [3,5; 9,5]	0,48
атипичная депрессивная симптоматика	1,5 [0,5; 4,5]	2 [0; 3]	1 [0; 4]	0,87
суммарный балл	7 [3; 10]	6 [3; 11]	6 [5; 12]	0,72

ческими характеристиками течения исследуемых расстройств.

При сравнении исследуемых групп были выявлены статистически значимые различия в распределении гено-

типов полиморфного варианта rs10828317 гена *PIP5K2A*. Кроме того, у больных с АЗ показана ассоциация полиморфного варианта rs10828317 гена *PIP5K2A* с баллами оценки влечения к алкоголю по шкале ОКШ после курса психофармакотерапии, а у больных с АР — со степенью тяжести атипичной депрессивной симптоматики, оцененной по шкале *SIGH-SAD*, на момент поступления в стационар.

Ограничения исследования. Несмотря на то что скрининг на носительство исследуемого полиморфизма проведен в достаточно больших группах пациентов, результаты по ассоциациям с клиническими характеристиками и ответом на терапию являются предварительными и нуждаются в дальнейшем исследовании на больших выборках пациентов.

Заключение. Полученные пилотные результаты свидетельствуют о вовлеченности полиморфного варианта rs10828317 гена *PIP5K2A* в патофизиологические процессы формирования алкогольной зависимости и аффективных расстройств.

ЛИТЕРАТУРА / REFERENCES

- McHugh RK, Weiss RD. Alcohol Use Disorder and Depressive Disorders. *Alcohol Res*. 2019 Jan 1;40(1):arcr.v40.1.01. doi: 10.35946/arcr.v40.1.01. eCollection 2019 Oct 21.
- Короленко ЦП, Дмитриева НВ. Психосоциальная аддиктология. Новосибирск: Олсиб; 2001. 251 с. [Korolenko TsP, Dmitrieva NV. *Psichosotsialnaya addiktologiya* [Psychosocial Addictology]. Novosibirsk: Olsib; 2001. 251 p. (In Russ.)].
- Kessler RC, Chiu WT, Demler O. Prevalence, severity, and comorbidity of 12-month DSM-IV disorders in the National Comorbidity Survey Replication. *Arch Gen Psychiatry*. 2005 Jun;62(6):617-27. doi: 10.1001/archpsyc.62.6.617
- Gomez-Coronado N, Sethi R, Bortolasci CC. A review of the neurobiological underpinning of comorbid substance use and mood disorders. *J Affect Disord*. 2018 Dec 1;241:388-401. doi: 10.1016/j.jad.2018.08.041. Epub 2018 Aug 11.
- Jang SK, Saunders G, Liu M, et al. Genetic correlation, pleiotropy, and causal associations between substance use and psychiatric disorder. *Psychol Med*. 2020 Aug 7;1-11. doi: 10.1017/S003329172000272X. Online ahead of print.
- Федоренко ОЮ, Иванова СА, Бохан НА. Генетические нарушения протеинкиназы при психических расстройствах на модели *PIP5K2A*, *SGK1* и *GSK-3β*. Saarbrücken: Palmarium Academic Publishing; 2013. 85 с. [Fedorenko OYu, Ivanova SA, Bokhan NA. *Geneticheskiye narusheniya proteinkinaz pri psikhicheskikh rasstroystvakh na modeli PIP5K2A, SGK1 i GSK-3β* [Genetic disorders of protein kinases in mental disorders in the *PIP5K2A*, *SGK1* and *GSK-3β* model]. Saarbrücken: Palmarium Academic Publishing; 2013. 85 p. (In Russ.)].
- Koch M, Holt M. Coupling exo- and endocytosis: an essential role for PIP2 at the synapse. *Biochim Biophys Acta*. 2012 Aug;1821(8):1114-32. doi: 10.1016/j.bbali.2012.02.008. Epub 2012 Feb 23.
- Suh BC, Hille B. PIP2 is a necessary cofactor for ion channel function: how and why? *Annu Rev Biophys*. 2008;37:175-95. doi: 10.1146/annurev.biophys.37.032807.125859
- Fedorenko O, Strutz-Seebohm N, Henrion U. A schizophrenia-linked mutation in *PIP5K2A* fails to activate neuronal M channels. *Psychopharmacology (Berl)*. 2008 Jul;199(1):47-54. doi: 10.1007/s00213-008-1095-x. Epub 2008 Jun 11.
- Fedorenko OYu, Loonen AJ, Lang F, et al. Association study indicates a protective role of phosphatidylinositol-4-phosphate-5-kinase against tardive dyskinesia. *International J Neuropsychopharmacol*. 2014 Dec 28;18(6):pyu098. doi: 10.1093/ijnp/pyu098
- Fedorenko O, Tang C, Sopjani M, et al. *PIP5K2A*-dependent regulation of excitatory amino acid transporter EAAT3. *Psychopharmacology (Berl)*. 2009 Oct;206(3):429-35. doi: 10.1007/s00213-009-1621-5. Epub 2009 Jul 31.
- Seebohm G, Wrobel E, Pusch M, et al. Structural basis of PI(4,5)P2-dependent regulation of GluA1 by phosphatidylinositol-5-phosphate 4-kinase, type II, alpha (*PIP5K2A*). *Pflugers Arch*. 2014 Oct;466(10):1885-97. doi: 10.1007/s00424-013-1424-8. Epub 2014 Jan 5.
- Jamra RA, Klein K, Vilella AW, et al. Association study between genetic variants at the *PIP5K2A* gene locus and schizophrenia and bipolar affective disorder. *Am J Med Genet B Neuropsychiatr Genet*. 2006 Sep 5;141B(6):663-5. doi: 10.1002/ajmg.b.30358
- Saggers-Gray L, Heriani H, Handoko HY, et al. Association of *PIP5K2A* with schizophrenia: a study in an Indonesian family sample. *Am J Med Genet B Neuropsychiatr Genet*. 2008 Oct 5;147B(7):1310-3. doi: 10.1002/ajmg.b.30736
- Stopkova P, Vevera J, Paclt I, et al. Screening of *PIP5K2A* promoter region for mutations in bipolar disorder and schizophrenia. *Psychiatr Genet*. 2005 Sep;15(3):223-7. doi: 10.1097/00041444-200509000-00015

16. Carter CJ. Multiple genes and factors associated with bipolar disorder converge on growth factor and stress activated kinase pathways controlling translation initiation: implications for oligodendrocyte viability. *Neurochem Int.* 2007 Feb;50(3):461-90. doi: 10.1016/j.neuint.2006.11.009. Epub 2007 Jan 18.
17. Вялова НМ, Пожидаев ИВ, Османова ДЗ и др. Ассоциация полиморфных вариантов генов PIP5K2A и HTR2C с эффективностью антидепрессивной терапии у пациентов с текущим депрессивным эпизодом. *Журнал неврологии и психиатрии им. С.С. Корсакова.* 2017;117(5):58-61. doi: 10.17116/jnevro20171175158-61 [Vyalova NM, Pozhidaev IV, Osmanova DZ, et al. Association of polymorphic variants of PIP5K2A and HTR2C genes with response to antidepressant therapy of patients with a current depressive episode. *Zhurnal nevrologii i psikiatrii imeni S.S. Korsakova.* 2017;117(5):58-61. doi: 10.17116/jnevro20171175158-61 (In Russ.)].
18. Вялова НМ, Османова ДЗ, Пожидаев ИВ и др. Роль полиморфных вариантов гена PIP5K2A в патогенезе депрессивных расстройств. *Современные проблемы науки и образования.* 2015;(6):41. [Vyalova NM, Osmanova DZ, Pozhidaev IV, et al. Role of PIP5K2A polymorphic variants in the pathogenesis of depressive disorders. *Sovremennyye problemy nauki i obrazovaniya.* 2015;(6):41 (In Russ.)].
19. Вялова НМ, Федоренко ОЮ, Лосенков ИС. Изучение ассоциации полиморфизмов гена PIP5K2A с депрессивными расстройствами. *Фундаментальные исследования.* 2013;(12-1):107-10. [Vyalova NM, Fedorenko OYu, Losenkov IS. Study of the association of PIP5K2A gene polymorphisms with depressive disorders. *Fundamental'nyye issledovaniya.* 2013;(12-1):107-10 (In Russ.)].
20. Федоренко ОЮ, Рудиков ЕВ, Гаврилова ВА и др. Ассоциация (N251S)-PIP5K2A с расстройствами шизофренического спектра: исследование русской популяции Сибири. *Журнал неврологии и психиатрии им. С.С. Корсакова.* 2013;113(5):58-61. [Fedorenko OYu, Rudikov EV, Gavrilova VA, et al. Association of (N251S)-PIP5K2A with schizophrenic disorders: a study of the Russian population of Siberia. *Zhurnal nevrologii i psikiatrii imeni SS Korsakova.* 2013;113(5):58-61 (In Russ.)].

Поступила/отрецензирована/принята к печати

Received/Reviewed/Accepted

8.02.2021/1.04.2021/5.04.2021

Заявление о конфликте интересов/Conflict of Interest Statement

Исследование выполнено при финансовой поддержке РФФИ в рамках научных проектов № 19-315-90032 и №17-29-02205. Работа выполнена в рамках Программы повышения конкурентоспособности ТПУ. Конфликт интересов отсутствует. Авторы несут полную ответственность за предоставление окончательной версии рукописи в печать. Все авторы принимали участие в разработке концепции статьи и написании рукописи. Окончательная версия рукописи была одобрена всеми авторами.

The study received financial support from the RFBR in the framework of scientific projects № 19-315-90032 and №17-29-02205. The study was carried out within the framework of the TPU Competitiveness Enhancement Program. There are no conflicts of interest. The authors are solely responsible for submitting the final version of the manuscript for publication. All the authors have participated in developing the concept of the article and in writing the manuscript. The final version of the manuscript has been approved by all the authors.

Михалицкая Е.В. <https://orcid.org/0000-0001-7085-2741>

Вялова Н.М. <https://orcid.org/0000-0001-6464-6474>

Федоренко О.Ю. <https://orcid.org/0000-0002-9565-6314>

Рошина О.В. <https://orcid.org/0000-0002-2246-7045>

Симуткин Г.Г. <https://orcid.org/0000-0002-9813-3789>

Бохан Н.А. <https://orcid.org/0000-0002-1052-855X>

Иванова С.А. <https://orcid.org/0000-0001-7078-323X>