

<https://doi.org/10.25557/2073-7998.2025.04.44-47>

Влияние функционального полиморфного варианта rs6295 гена HTR1A на эффективность и безопасность сертралина у больных со смешанным тревожно-депрессивным расстройством

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

- 1 – Институт биохимии и генетики – обособленное структурное подразделение Уфимского федерального исследовательского центра Российской академии наук 450054, г. Уфа, Россия, проспект Октября, д. 7
- 2 – Российская медицинская академия непрерывного профессионального образования Минздрава России 125993, г. Москва, Россия, ул. Баррикадная, д. 2/1, стр. 1.
- 3 – Республиканский наркологический диспансер №1 Минздрава Республики Башкортостан 450057 г.Уфа, Россия, ул. Пушкина, д. 119
- 4 – Московский научно-практический центр наркологии Департамента здравоохранения города Москв 109390 г. Москва, Россия, ул. Люблинская, д.37/1

Введение. Фармакогенетические исследования предоставляют возможность выявить точные предикторы индивидуальных реакций на антидепрессанты, что потенциально позволяет персонализировать лечение каждого конкретного пациента.

Цель: анализ ассоциации полиморфного варианта rs6295 гена *HTR1A* с эффективностью и безопасностью селективного ингибитора серотонина (СИОЗС) сертралина у больных со смешанным тревожно-депрессивным расстройством из Республики Башкортостан.

Методы. В исследование было включено 100 пациентов, принимающих сертралин в течение 6 недель. Для оценки эффективности терапии использовались шкала Монтгомери-Асберга MADRS, шкала общего клинического впечатления CGI, оценки побочного действия UKU.

Результаты. Тяжесть депрессионной симптоматики по шкалам и выраженность нежелательных побочных реакций была статистически значимо выше у носителей генотипа rs6295*G/G.

Заключение. Полиморфные варианты гена *HTR1A* могут являться предикторами ответа на СИОЗС

Ключевые слова: антидепрессанты, фармакогенетика, селективные ингибиторы обратного захвата серотонина, сертралин.

Для цитирования: Гареева А.Э., Бородин Л.С., Михайлова Е.Г., Поздняков С.А., Тимербулатов И.Ф. Влияние функционального полиморфного варианта rs6295 гена *HTR1A* на эффективность и безопасность сертралина у больных со смешанным тревожно-депрессивным расстройством. *Медицинская генетика* 2025; 24(4): 44-47.

Автор для корреспонденции: Гареева А.Э.; e-mail: annagareeva@yandex.ru

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

Конфликт интересов. Авторы заявляют об отсутствии конфликта интересов.

Поступила: 15.04.2025

Принята: 10.05.2025

Effect of the functional polymorphic variant rs6295 of the HTR1A gene on the efficacy and safety of sertraline in patients with mixed anxiety-depressive disorder

Gareeva A.E.^{1,2}, Borodina L.S.³, Mikhailova E.G.³, Pozdnyakov S.A.⁴, Timerbulatov I.F.²

- 1 – Institute of Biochemistry and Genetics – Subdivision of the Ufa Federal Research Centre of the Russian Academy of Sciences (IBG UFRC RAS) 7, Oktyabrya ave., Ufa, 450054, Russian Federation
- 2 – Russian Medical Academy of Continuing Professional Education of the Ministry of Health of Russia 2/1, building 1, Barrikadnaya st., Moscow, 125993, Russian Federation
- 3 – Republican Narcological Dispensary No. 1 of the Ministry of Health of the Republic of Bashkortostan 119, Pushkina st., Ufa, 450057, Russian Federation
- 4 – Moscow Scientific and Practical Center for Narcology of the Moscow City Department of Health 37/1, Lyublinskaya st., Moscow, 109390, Russian Federation

Background. Pharmacogenetic studies provide an opportunity to identify accurate predictors of individual responses to antidepressants, which potentially allows personalizing treatment for each specific patient.

Aim: to analyze the association of the rs6295 polymorphism of the HTR1A gene with the efficacy and safety of the selective serotonin inhibitor (SSRI) sertraline in patients with mixed anxiety-depressive disorder from the Republic of Bashkortostan.

Methods. The study included 100 patients taking sertraline for 6 weeks. The efficacy of therapy was assessed using the Montgomery-Asberg MADRS scale, the Clinical Global Impression scale CGI, and the side effect assessment scale UKU.

Results. The severity of depressive symptoms according to the scales and the severity of adverse reactions were statistically significantly higher in carriers of the rs6295*G/G genotype.

Conclusions. Polymorphic variants of the HTR1A gene may be predictors of response to SSRIs

Keywords: antidepressants, pharmacogenetics, selective serotonin reuptake inhibitors, sertraline.

For citation: Gareeva A.E., Borodina L.S., Mikhailova E.G., Pozdnyakov S.A., Timerbulatov I.F. Effect of the functional polymorphic variant rs6295 of the *HTR1A* gene on the efficacy and safety of sertraline in patients with mixed anxiety-depressive disorder. *Medical genetics [Medicinskaya genetika]*. 2025; 24(4): 44-47. (In Russ.)

Corresponding author: Anna E. Gareeva; **e-mail:** annagareeva@yandex.ru

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

Conflict of Interest. The authors declare no conflict of interest.

Received: 15.04.2025

Accepted: 10.05.2025

Введение

Селективные ингибиторы обратного захвата серотонина (СИОЗС) являются эффективными и рекомендуются в качестве терапии первой линии при смешанных тревожно-депрессивных расстройствах [1]. Сообщается о существенных доказательствах, подтверждающих роль 1A рецепторов серотонина *HTR1A* в модуляции тревожности и черт, связанных с депрессией, и влиянии на эффективность антидепрессантов. Выявлено, что однонуклеотидные полиморфные варианты (ОМП) гена рецептора 1A *HTR1A* ассоциированы с терапевтическим ответом на СИОЗС. Ранее целым рядом исследовательских групп была изучена потенциальная взаимосвязь функционального ОМП в промоторной области rs6295 (C-1019G) гена *HTR1A* (rs6295C/G) с эффективностью СИОЗС у европеоидов [2-4], японцев [5] и китайцев [6]; однако были получены противоречивые результаты. Кроме того, Kato с соавт. обнаружили, что два несинонимичных полиморфизма (rs10042486C/T и rs1364043G/T) были связаны с более выраженным ответом на антидепрессанты у японцев [5].

Цель исследования: анализ ассоциации полиморфного варианта rs6295 гена *HTR1A* с эффективностью и безопасностью селективного ингибитора серотонина (СИОЗС) сертралина у больных со смешанным тревожно-депрессивным расстройством из Республики Башкортостан.

Методы

В рамках проведенного клинического исследования эффективности и безопасности терапии сертралином, были изучены 100 пациентов с основным

диагнозом смешанное тревожно-депрессивное расстройство (F 41.2), находящихся на стационарном лечении в ГБУЗ «Республиканский клинический психотерапевтический центр Минздрава Республики Башкортостан». Средний возраст больных составил $46,22 \pm 1,57$ года. От каждого больного получено подписанное информированное согласие.

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

Пациенты получали сертралин в дозе 50–100 мг в сутки с 1 по 42 день стационарного лечения. Оценка эффективности и безопасности терапии сертралином проводилась с помощью психометрических шкал (депрессии Монтгомери-Асберга MADRS, общего клинического впечатления CGI, оценки побочного действия UKU [1]) и осуществлялась за день до начала терапии, а также на 14-й, 28-й и 42-й дни. Полученные результаты оценивались в баллах.

Анализ ОМП rs6295 гена *HTR1A* проводили методом полимеразной цепной реакции синтеза ДНК в реальном времени на ДНК-амплификаторе DTprime 5M1 компании «ДНК-Технология» (Россия). Носительство полиморфного маркера определялось с помощью коммерческих наборов реагентов «SNP-Скрин» ООО «НПФ Синтол» (Россия).

Статистическая обработка полученных результатов осуществлялась с помощью программ SPSS v. 13.0. Для установления значимости фармакогенетических маркеров и параметров как предикторов эффективности и безопасности фармакотерапии, применялись методы непараметрической статистики. Для оценки достоверности различий применяли критерии Ман-

на-Уитни, Бенджамина-Хохберга. Непрерывные (количественные) данные представлены в виде медианы, интерквартильного размаха (ИКР), минимума и максимума. Порядковые, категориальные и качественные данные представлены в виде абсолютных частот (количества наблюдений) и относительных частот (процентов). Сравнение нескольких выборок непрерывных данных производилось с помощью Н-теста Краскела-Уоллиса (для данных, не подчиняющихся закону нормального распределения).

Проведение исследования было одобрено локальным биоэтическим комитетом ИБГ УФИЦ РАН.

Результаты и обсуждение

Результаты фармакогенетического анализа полиморфного локуса rs6295 гена *HTR1A* представлены в табл. 1.

Статистически значимые различия между носителями разных генотипов ОНП rs6295 гена *HTR1A* были выявлены по шкале CGI-S во все оценочные дни $\text{CGI-S}_{p\text{fdr}} < 0,05$ (табл. 1).

В результате сравнения баллов по шкале MADRS, были выявлены статистически значимые различия в выраженности депрессивной симптоматики меж-

Таблица 1. Данные психометрических шкал у пациентов, получавших сертралин (баллы), в разные дни исследования по rs6295 гена *HTR1A*

Table 1. Psychometric scale data in patients receiving sertraline (scores) on different days of the study for rs6295 of the *HTR1A* gene

Показатель	генотипы		<i>p</i>	генотипы		<i>p</i>
	<i>C/C</i>	<i>C/G</i>		<i>C/G</i>	<i>G/G</i>	
CGI-S0	4 [3;4]	4 [3;4]	0,663	4 [3;4]	3 [1,5;3,5]	<0,001
CGI-S14	2 [2;3]	3 [3;4]	0,006	3 [3;4]	2,5 [1,5;3]	<0,001
CGI-S28	2 [2;2]	2 [2;2]	0,184	2 [2;2]	2 [1;2]	<0,001
CGI-S42	1 [1;1]	1 [1;1]	0,005	1 [1;1]	1 [1;1]	0,082
MADRS0	34 [20;40]	30 [25;35]	0,195	30 [25;35]	30 [17;37]	0,914
MADRS14	30 [12;34]	23 [19;29]	0,141	23 [19;29]	27 [12;34]	0,518
MADRS28	16 [4;22]	10 [5;13]	0,009	10 [5;13]	18 [9,5;24]	0,002
MADRS42	8 [0;14]	2 [0;6]	0,104	2 [0;6]	6 [0;16]	0,294
UKU0	0 [0;1]	1 [0;1]	0,029	1 [0;1]	1 [0;2]	0,51
UKU14	1 [0;1]	2 [1;3]	<0,001	2 [1;3]	3 [2;7]	0,13
UKU28	1 [1;1]	4 [3;5]	<0,001	4 [3;5]	8 [2;10]	0,011
UKU42	1 [1;3]	5 [4;6]	<0,001	5 [4;6]	10 [3;13]	0,013

Показатель	генотипы		<i>p</i>	<i>p</i> (для 3 групп)	<i>p_{fdr}</i> (для 3 групп)
	<i>G/G</i>	<i>C/C</i>			
CGI-S0	3 [1,5;3,5]	4 [3;4]	<0,001	<0,001	<0,001
CGI-S14	2,5 [1,5;3]	2 [2;3]	0,008	0,008	0,008
CGI-S28	2 [1;2]	2 [2;2]	0,008	0,008	0,008
CGI-S42	1 [1;1]	1 [1;1]	0,023	0,023	0,023
MADRS0	30 [17;37]	34 [20;40]	0,580	0,580	0,580
MADRS14	27 [12;34]	30 [12;34]	0,503	0,503	0,503
MADRS28	18 [9,5;24]	16 [4;22]	0,014	0,014	0,014
MADRS42	6 [0;16]	8 [0;14]	0,394	0,394	0,394
UKU0	1 [0;2]	0 [0;1]	0,114	0,114	0,114
UKU14	3 [2;7]	1 [0;1]	<0,001	<0,001	<0,001
UKU28	8 [2;10]	1 [1;1]	<0,001	<0,001	<0,001
UKU42	10 [3;13]	1 [1;3]	<0,001	<0,001	<0,001

Примечание: **p_u* – Mann–Whitney; ***p_{kw}* – Kruskal–Wallis.

ду носителями разных генотипов на 28-й оценочный день MADRS28 $p_{\text{fdr}} = 0,014$ за счет более высоких баллов у носителей генотипа rs6295*G/G (табл. 1).

Выраженность нежелательных лекарственных реакций (НЛР) по шкале UKU у больных с разными генотипами rs6295 гена *HTR1A* представлена в табл. 1. Статистически значимые различия наблюдались во все оценочные дни ($p < 0,001$) за счет более выраженных НЛР у носителей генотипа rs6295*G/G (табл. 1).

Таким образом, можно предположить, что генотип rs6295*G/G можно рассматривать в качестве маркера низкой эффективности терапии сертралином и повышенного риска развития НЛР при приеме данного препарата, что согласуется с рядом исследований [1, 7, 8]. Так, у женщин из Тайваня, носителей генотипа rs6295*С/С, был выявлен лучший ответ на терапию флуоксетином по сравнению с носителями генотипа rs6295*G/G [7], что согласуется с исследованием Baune у немцев [8].

Необходимы дальнейшие исследования для репликации полученных результатов в разных этнических группах, а также в группах с разной длительностью приема препарата для подтверждения или опровержения полученных результатов о роли ОНП rs6295 гена *HTR1A* в ответе на сертралин. Подобные исследования могли бы заложить основу для фармакогенетических методов индивидуального прогнозирования оптимального антидепрессанта для больных страдающих тревожно-депрессивными расстройствами.

Заключение

Впервые в подтверждении гипотезы о том, что полиморфные варианты гена *HTR1A* могут являться предикторами ответа на СИОЗС, показан фармакогенетический эффект функционального полиморфного локуса rs6295 гена *HTR1A* у больных с тревожно-де-

прессивным расстройством из Республики Башкортостан. Результаты исследования являются предварительными, необходимо проведение исследования на больших выборках, а также на выборках из других регионов РФ.

Литература/References

1. Badamasi I.M., Lye M.S., Ibrahim N., et al. Serotonergic receptor gene polymorphism and response to selective serotonin reuptake inhibitors in ethnic Malay patients with first episode of major depressive disorder. *Pharmacogenomics J.* 2021;21(4):498-509. <https://doi.org/10.1038/s41397-021-00228-6>
2. Serretti A., Artioli P., Lorenzi C., et al. The C(-1019)G polymorphism of the 5-HT1A gene promoter and antidepressant response in mood disorders: preliminary findings. *Int J Neuropsychopharmacol.* 2004;7(4):453-460. <https://doi.org/10.1017/S1461145704004687>
3. Parsey R.V., Olvet D.M., Oquendo M.A., et al. Higher 5-HT1A receptor binding potential during a major depressive episode predicts poor treatment response: preliminary data from a naturalistic study. *Neuropsychopharmacology.* 2006;31(8):1745-1749. <https://doi.org/10.1038/sj.npp.1300992>
4. Levin G.M., Bowles T.M., Ehret M.J., et al. Assessment of human serotonin 1A receptor polymorphisms and SSRI responsiveness. *Mol Diagn Ther.* 2007;11(3):155-160. <https://doi.org/10.1007/BF03256237>
5. Kato M., Fukuda T., Wakeno M., et al. Effect of 5-HT1A gene polymorphisms on antidepressant response in major depressive disorder. *Am J Med Genet B Neuropsychiatr Genet.* 2009;150B(1):115-123. <https://doi.org/10.1002/ajmg.b.30783>
6. Hong C.J., Chen T.J., Yu Y.W., Tsai S.J. Response to fluoxetine and serotonin 1A receptor (C-1019G) polymorphism in Taiwan Chinese major depressive disorder. *Pharmacogenomics J.* 2006;6(1):27-33. <https://doi.org/10.1038/sj.tpj.6500340>
7. Yu Y.W., Tsai S.J., Liou Y.J., et al. Association study of two serotonin 1A receptor gene polymorphisms and fluoxetine treatment response in Chinese major depressive disorders. *Eur Neuropsychopharmacol.* 2006;16(7):498-503. <https://doi.org/10.1016/j.euroneuro.2005.12.004>
8. Baune B.T., Hohoff C., Roehrs T., et al. Serotonin receptor 1A-1019C/G variant: impact on antidepressant pharmacoresponse in melancholic depression? *Neurosci Lett.* 2008;436(2):111-115. <https://doi.org/10.1016/j.neulet.2008.03.001>