

## ГЕНЕТИКА БІПОЛЯРНОГО РОЗЛАДУ

Полтавський національний педагогічний університет імені В.Г. Короленка (м. Полтава)

berezan74@ukr.net

**Зв'язок публікації з плановими науково-дослідними роботами.** Робота є фрагментом НДР «Актуальні технології спеціальної освіти і соціальної роботи в соціумі» (№ державної реєстрації 0118U004314).

**Вступ.** Відомо, що в розвитку мозку людини бере участь понад 80% генів геному, що значно більше, ніж потребує формування будь-якого іншого органу її тіла [1]. Мутації одного або кількох із цих генів можуть спричинити порушення розвитку мозку та появу розладів ментальної сфери, зокрема біполярного розладу. Даною публікацією ми продовжуємо цикл статей з генетики ментальних розладів людини, започаткований нашими попередніми статтями про генетику розладів аутистичного спектру, синдрому дефіциту уваги з гіперактивністю та специфічного розладу навчання [2,3,4].

Біполярний розлад (БР; bipolar disorder – BD), відомий також як маніакально-депресивний психоз, характеризується чергуванням патологічних порушень настрою, який варіює від крайнього піднесення (манії) до важкої депресії. Епізоди манії і депресії зазвичай супроводжуються порушеннями мислення та поведінки з частими психотичними ознаками – маячню та галюцинаціями. Маніакальний епізод триває не менше тижня, а депресивний – не менше двох тижнів. За сучасними уявленнями біполярний розлад є групою психічних захворювань, яка включає біполярний розлад I типу (БР-I), біполярний розлад II типу (БР-II), циклотімію та споріднені розлади, викликані вживанням ліків, наркотичних речовин або наявністю інших захворювань. Біполярні та споріднені з ними розлади посідають проміжне положення між шизофренією та іншими депресивними і психотичними захворюваннями. Внаслідок цих особливостей діагностування біполярного розладу є досить складним та приблизним [5]. Нині глобальна поширеність розладу за різними джерелами варіює в межах 0,4-1,3%. Співвідношення між жінками та чоловіками становить 5:4 [6].

**Мета статті** полягає в теоретичному аналізі сучасних генетичних досліджень біполярного афективного розладу.

**Об'єкт і методи дослідження.** Вивчення генетики БР здійснювалось шляхом мета-аналізу публікацій сучасних досліджень.

**Результати дослідження та їх обговорення.** Для вивчення генетики БР, як і інших спадкових захворювань, користуються такими технологіями як генеалогічні дослідження (дослідження родоходів, близнят і прийомних дітей), пошуки груп зчеплення та кандидатних генів, дослідження загальногеномних асоціацій тощо.

**Генеалогічні дослідження.** Генеалогічні дослідження були поширені у 70-80-х роках минулого століття. Вони переконливо довели, що БР обмежується окремими родоходами. Показано, що ризик БР у родичів першого ступеня спорідненості із хворими

становить близько 9% [7], майже в 10 разів більше, ніж в загальній популяції [5]. Генеалогічні дослідження також показують, що біполярні розлади I та II типу можуть бути частково генетично різні. Наприклад, Хейн та Маєр (за [8]) констатували, що ризик захворювання на БР-II вище серед родичів пацієнтів з БР-II (6,1%), ніж серед родичів хворих на БР-I (1,8%), а в контрольній вибірці цей показник зовсім незначний (0,5%). Припускається, що БР-II, як і всі інші ментальні розлади, є гетерогенним захворюванням, яке в одних випадках тісніше пов'язане з БР-I, в інших – з глибокою депресією, а може бути й генетично самостійним розладом [7].

Ризик захворювання на БР може залежати від наявності у родоводі тих чи інших психіатричних фенотипів. Наприклад, виявилось, що ранній початок БР може бути пов'язаний з підвищеною частотою випадків розладів настрою у родоводі [8]. Зокрема, в препубертатному віці може спостерігатися особлива форма БР, генетично пов'язана з тяжкими розладами поведінки, у тому числі з синдромом дефіциту уваги та гіперактивності (СДУГ) [9]. В іншому дослідженні родоходу поширеність БР-I або рецидивів глибокого депресивного розладу серед родичів першого ступеня пробандів з БР-I препубертатного віку або раннього підліткового віку склала 46,5% [10]. Зв'язок із СДУГ також підвищував ризик БР-I (55,2%), що узгоджується з іншим дослідженням, де припускається, що накладання БР та СДУГ є сімейним фенотипом [11]. Крім віку початку, в групі родоходів були помічені інші фенотипічні ознаки БР, включаючи полярність початку хвороби (манії чи депресії) [12], частоту епізодів настрою [13], наявність і види психозів [14], схильність до суїциду [14], швидкість циклів [14], а також споріднені розлади, викликані вживанням алкоголю та панічний розлад [14].

Сімейний характер БР, сам по собі, не свідчить про те, що до захворювання причетні гени, бо до агрегації розладу в окремих родоходах можуть призвести і чинники навколишнього середовища, наприклад, сімейний клімат. Визначити рівень генетичної складової БР можливо за допомогою обстеження прийомних дітей та близнюкових пар. Досліджень БР на основі обстеження прийомних дітей досить мало і вони суперечливі [7]. Наявність генетичної складової в ризику захворювання на БР чітко засвідчили дослідження близнят, які показали, що конкордатність за БР серед монозиготних близнят (МБ) значно більша, ніж серед дизиготних (ДБ). Серед МБ вона становить близько 50%, а серед ДБ – близько 8%. За цими показниками коефіцієнт успадкованості схильності до БР за формулою К. Хольцингера становить близько 46% [15]. Тож доля впливу умов оточуючого середовища на ризик розвитку цього розладу становить близько 54%, що свідчить про можливість лікування деяких форм БР.

**Пошуки груп зчеплення.** У середині 1980-х років почалися спроби виявити локуси хромосом або конкретні гени, які передають у спадок схильність до БР. Дослідження причетності певних фрагментів хромосом до ризику БР здійснюється шляхом пошуку відповідних ДНК-маркерів у геномах членів родоводів, обтяжених даним захворюванням. Кілька дослідницьких груп намагалися виявити регіони геному, пов'язані з БР шляхом мета-аналізу значних вибірок, але статистично достовірних даних отримати не вдалося. Перші успішні результати пошуку геномних зчеплень із БР з'явилися у 2005 р. Міжнародна група у складі 53 дослідників здійснила мета-аналіз 11 вибірок, загальною кількістю 5179 особин із 1067 родоводів, який показав достовірний зв'язок із розладом двох регіонів геному – 6q і 8q [16]. Однак, цей напрямок досліджень не тільки не зміг виявити конкретні гени, причетні до БР, але й показав, що не існує певних загальних локусів, які б справляли значний ефект на виникнення БР.

**Пошуки кандидатних генів.** Виявлення кандидатних генів полягало у пошуках маркерів у межах окремих, а іноді і декількох генів. Численні скринінги геному, які були здійснені в різних вибірках, у тому числі у великих густо уражених родоводах ізолятів, у більшості випадків БР не виявили певних окремих генів основних симптомів, бо цей розлад, як і всі інші ментальні розлади, має полігенну природу, коли можуть бути задіяні сотні генів. Однак дослідження у цьому напрямку продовжуються. Вони спрямовані переважно на аналіз результатів дії певних ліків на нейромедіаторні системи, пов'язані з розладом, тобто системи дофаміну, серотоніну та норадреналіну [17]. Внаслідок цього особлива увага надається генам, які кодують моноаміноксидазу А (MAOA, Хр11.23), катехол-О-метилтрансферазу (COMT; 22q11.1-q11.2) і транспортер серотоніну (SLC6A4, або 5HTT; 17q11.2). До цього часу, внаслідок незначних обсягів вибірок (не більше кількох сотень осіб) одержані лише суперечливі дані, що не дозволяє ідентифікувати бодай один із цих генів.

**Дослідження загальногеномних асоціацій** (ДЗГА; genome-wide association studies – GWAS) у генетиці захворювань людини полягає у пошуку зв'язку між геномними варіантами, найчастіше однонуклеотидними поліморфізмами (ОНП; single nucleotide polymorphisms – SNPs), та симптомами хвороби. Однонуклеотидний поліморфізм є явищем заміни одного нуклеотиду в молекулі ДНК на інший. Епоха ДЗГА БР почалася у 2007 році публікаціями звітів Консорціуму ДЗГА Кардіфського університету (Wellcome Trust Case Control Consortium GWAS of Bipolar Disorder) [18] та Програми клінічних досліджень Національного інституту ментального здоров'я США (NIMH intramural program) [19]. У наступному році дані Консорціуму були поєднані з іншими великими вибірками для здійснення мета-аналізу 4387 випадків БР і 6209 контрольних осіб. Результат став переломним моментом у галузі вивчення БР – були виявлені варіанти генів ANK3 (10q21) та CACNA1C (12p13.3), причетні до розладу [20]. Ген ANK3 кодує білок анкірин G, який бере участь у формуванні початкового сегменту аксона. Його мутації причетні, крім БР, до 18 захворювань, серед яких шизофренія, розлади сну, онкопатологія тощо. Ген CACNA1C кодує білок, який входить

до складу кальцієвих іонних каналів. Його мутації причетні, крім БР, до 30 захворювань, зокрема до шизофренії, епілепсії, катаракти тощо [21].

Пізніше були здійснені численні ДЗГА БР в популяціях різних груп населення, в тому числі європейських і африканських американців, німців, японців, китайців, норвежців, ісландців, болгар, канадців та британців [22]. На увагу заслуговують лише два із цих досліджень, які проаналізували великі об'єднані вибірки і одержали достовірні результати. Наприклад, Робоча група з БР Консорціуму психіатричних ДЗГА (Psychiatric GWAS consortium BPD Working Group) здійснила аналіз близько 12 тис. випадків розладу та 52 тис. осіб контролю, підтвердила причетність до БР гена CACNA1C і виявила достовірний зв'язок гена ODZ4 (11q14.1) із цим розладом [23]. Ген ODZ4 (інша назва TENM4) кодує білок, який бере участь у розвитку нейронів та мієлінізації аксонів. На цей час відомо, що його варіанти причетні, крім БР, лише до міопатії [21]. Пізніше мета-аналіз на основі наявних наборів даних по 7773 випадках розладу та 9883 осіб контролю показав причетність до БР гена TRANK1 (3p22.2), який кодує білок, чутливий до пропілвалеріанової кислоти [24]. Поки-що не виявлено причетності цього гена до інших захворювань [21].

Нещодавнє обстеження великої об'єднаної вибірки з 9747 випадків БР та 14278 осіб контролю виявило 56 достовірних ОНП у п'яти геномних локусах [25], серед яких були 3 гени, ANK3, ODZ4 і TRANK1, ідентифіковані раніше [23,24]. У одному із двох нових локусів виявлено ген ADCY2 (5p15.31). У іншому локусі (6q16.1) певний ген ідентифікувати не вдалося. Продукт гена ADCY2 відіграє ключову роль у шляху рецепторів, які зв'язують G протеїн, що робить його причетним до БР, бо цей шлях є спільним для різних нейромедіаторів, у тому числі дофаміну, норадреналіну та серотоніну. Крім БР, варіанти гена ADCY2 причетні до двох форм артриту [21].

Протягом останніх декількох років здійснюється функціональний аналіз алелів ризику, виявлених ДЗГА, таких як CACNA1C, ANK3 і ODZ4 [22]. У цьому напрямку вельми плідним був мета-аналіз об'єднаної вибірки загальним обсягом 8760 випадків БР та 11763 осіб контролю, здійснений Дж. Нюрбергером із колегами [26]. При цьому виявлено 9 генів, які експресуються в дорсолатеральній зоні префронтальної кори пацієнтів з БР, та 6 шляхів, причетних до БР, а саме шляхи сигналізації рецепторів глутамату, кортикотропного гормону, ендотеліну 1, фосфоліпази C, β-адреналіну та гіпертрофії міокарду. Такі дослідження можуть відігравати ключову роль у визначенні напрямку патофізіологічних досліджень БР.

Увагу дослідників привертають також циркадні гени, оскільки близько чверті пацієнтів з БР мають депресивні епізоди, які залежать від добового ритму і значно ускладнюють перебіг захворювання. На сьогоднішній день доступні лише дві публікації, присвячені дослідженням генетичних механізмів циркадності БР. У першій з них повідомляється про достовірну причетність до сезонності маніакальних епізодів інтрона гена ядерного фактора 1A NF1A (1p31.3) [27]. Цей фактор бере участь у транскрипції та реплікації ДНК. Зв'язків гена NF1A з іншими захворюваннями не виявлено [21]. Автори другої публікації на 269 пацієнтах із БР дослідили 21 циркадний

ген і 3 гени мелатонінового шляху з метою пошуку в них ОНП, причетних до БР [28]. Виявлено 5 ОНП у гені *NPAS2* (2q11.2) та 1 ОНП у гені *CRY2* (11p11.2), які достовірно причетні до залежності періодичності епізодів у БР від добового ритму. Ген *NPAS2* кодує нейронний білок 2, який бере участь у забезпеченні зворотного зв'язку між нейронами. Крім БР, він причетний до 19 захворювань, серед яких шизофренія, аутизм, глибокий депресивний розлад, онкопатологія тощо [21]. Ген *CRY2* функціонує в усіх тканинах тіла і кодує білок криптохром-2, який бере участь у регуляції функцій світлозалежних білків та збереженні добової ритмічності. Крім БР, він причетний до 7 захворювань, у тому числі до псоріазу, артриту та онкопатології [21]. У цьому ж дослідженні [28] виявлено адитивну взаємодію між одним із ОНП гена *NPAS2* (rs6738097) та ОНП у гені *CRY2* (rs1554338). Після корекції даних за Бонферроні достовірно зв'язаним із БР залишився тільки один ОНП у гені

*NPAS2* (rs6738097), який можна використовувати як біомаркер залежності БР від порушення добового ритму.

**Висновки.** Найбільш ефективною технологією дослідження генетики БР виявилася технологія дослідження загальногеномних асоціацій, за допомогою якої на великих об'єднаних вибірках пацієнтів з БР та контрольних осіб на цей час ідентифіковано 5 генів (*ANK3*, *CACNA1C*, *ODZ4*, *TRANK1*, *ADCY2*), мутації яких безпосередньо причетні до ризику розвитку цього розладу. Крім того, ідентифіковано ОНП в трьох циркадних генах (*NF1A*, *CRY2*, *NPAS2*), які впливають на добовий ритм зміни епізодів біполярного розладу. Показано, що ОНП rs6738097 у гені *NPAS2* можна використовувати як біомаркер залежності БР від порушення добового ритму.

**Перспективи подальших досліджень.** У плані наступних розвідок – дослідження генетики глибокого депресивного розладу і шизофренії.

### Література

1. Kang HJ, Kawasawa YI, Cheng F, Zhu Y, Xu X, Li M, et al. Spatio-temporal transcriptome of the human brain. *Nature*. 2011 Oct 26;478(7370):483-9.
2. Pomohaibo VM, Berezan OI, Petrushov AV. Henetyka rozladiv autystychnoho spektru. *Svit medytsyny ta biolohii*. 2017;1(59):208-12. [in Ukrainian].
3. Pomohaibo VM, Berezan OI, Petrushov AV. Henetyka spetsyfichnoho rozladu navchannia. *Psykhoholohiia i osobystist*. 2018;2(14):197-207. [in Ukrainian].
4. Pomohaibo VM, Berezan OI, Petrushov AV. Henetyka syndromu defitsytu uvahy z hiperaktyvnistiu. *Psykhoholohiia i osobystist*. 2018;1(13):171-82. [in Ukrainian].
5. Diagnostic and statistical manual of mental disorders: DSM-5. 5th ed. Washington, DC: American Psychiatric Association; 2013. 992 p.
6. Ferrari AJ, Stockings E, Khoo JP, Erskine HE, Degenhardt L, Vos T, et al. The prevalence and burden of bipolar disorder: findings from the Global Burden of Disease Study 2013. *Bipolar Disorders*. 2016;18(5):440-50.
7. Kerner B. Genetics of bipolar disorder. *The Application of Clinical Genetics*. 2014 Feb;7:33-42.
8. Mahon K, Burdick KE, Malhotra AK. Heritability of Bipolar Disorder. In: *Bipolar disorder in youth*. Eds. Strakowski SM, DelBello MP, Adler CM. NY: Oxford University Press; 2015. 402 p.: 94-108.
9. Emiroglu FNI, Diler RS. Pediatric bipolar disorders: from the perspective of Turkey. *J Can Acad Child Adolesc Psychiatry*. 2009;18(3):206-14.
10. Geller B, Tillman R, Bolhofner K, Zimmerman B, Strauss NA, Kaufmann P. Controlled, blindly rated, direct interview family study of a prepubertal and early adolescent bipolar I disorder phenotype: morbid risk, age at onset, and comorbidity. *Arch Gen Psychiatry*. 2006;63(10):1130-8.
11. Faraone SV, Glatt SJ, Tsuang MT. The genetics of pediatric-onset bipolar disorder. *Biol Psychiatry*. 2003;53(11):970-7.
12. Kassem L, Lopez V, Hedeker D, Steele J, Zandi P. Bipolar Disorder Consortium NIMH Genetics Initiative, et al. Familiality of polarity at illness onset in bipolar affective disorder. *Am J Psychiatry*. 2006 Oct;163(10):1754-9.
13. Fisfalen ME, Schulze TG, DePaulo JR Jr, DeGroot LJ, Badner JA, McMahon FJ. Familial variation in episode frequency in bipolar affective disorder. *Am J Psychiatry*. 2005;162(7):1266-72.
14. Saunders EH, Scott LJ, McInnis MG, Burmeister M. Familiality and diagnostic patterns of subphenotypes in the National Institutes of Mental Health bipolar sample. *Am J Med Genet B Neuropsychiatr Genet*. 2008;147B(1):18-26.
15. Kieseppä T, Partonen T, Haukka J, Kaprio J, Lonnqvist J. High concordance of bipolar I disorder in a nationwide sample of twins. *Am J Psychiatry*. 2004 Oct;161(10):1814-21.
16. McQueen MB, Devlin B, Faraone SV, Nimgaonkar VL, Sklar P, Smoller JW, et al. Combined analysis from eleven linkage studies of bipolar disorder provides strong evidence of susceptibility loci on chromosomes 6q and 8q. *Am J Hum Genet*. 2005;77:582-95.
17. Craddock N, Sklar P. Genetics of bipolar disorder: successful start to a long journey. *Trends Genet*. 2009;25(2):99-105.
18. Wellcome Trust Case Control Consortium. Genome-wide association study of 14,000 cases of seven common diseases and 3,000 shared controls. *Nature*. 2007 Jun 7;447(7145):661-78.
19. Baum AE, Akula N, Cabanero M, Cardona I, Corona W, Klemens B, et al. A genome-wide association study implicates diacylglycerol kinase eta (DGKH) and several other genes in the etiology of bipolar disorder. *Mol Psychiatry*. 2008;13(2):197-207.
20. Ferreira MA, O'Donovan MC, Meng YA, Jones IR, Ruderfer DM, Jones L, et al. Collaborative genomewide association analysis supports a role for ANK3 and CACNA1C in bipolar disorder. *Nature Genetics*. 2008;40(9):1056-8.
21. Human Gene Database [Internet]. 2017 [cited 2018 Jan 10]. Available from: <http://www.genecards.org>; <http://www.malacards.org>
22. Shinozaki G, Potash JB. New developments in the genetics of bipolar disorder. *Curr Psychiatry Rep*. 2014 Nov;16(11):493.
23. Psychiatric GWAS Consortium Bipolar Disorder Working Group. Large-scale genome-wide association analysis of bipolar disorder identifies a new susceptibility locus near ODZ4. *Nat Genet*. 2011 Sep 18;43(10):977-83.
24. Chen DT, Jiang X, Akula N, Shugart YY, Wendland JR, Steele CJM, et al. Genome-wide association study meta-analysis of European and Asian-ancestry samples identifies three novel loci associated with bipolar disorder. *Mol Psychiatry*. 2013;18(2):195-205.
25. Mühlisen TW, Leber M, Schulze TG, Strohmaier J, Degenhardt F, Treutlein J, et al. Genome-wide association study reveals two new risk loci for bipolar disorder. *Nat Commun*. 2014 Mar 11;5:3339.
26. Nurnberger JI Jr, Koller DL, Jung J, Edenberg HJ, Foroud T, Guella I, et al. Identification of pathways for bipolar disorder: a meta-analysis. *JAMA Psychiatry*. 2014;71(6):657-64.
27. Lee HJ, Woo HG, Greenwood TA, Kripke DF, Kelsoe JR. A genome-wide association study of seasonal pattern mania identifies NF1A as a possible susceptibility gene for bipolar disorder. *J Affect Disord*. 2013;145(2):200-7.
28. Geoffroy PA, Lajnef M, Bellivier F, Jamain S, Gard S, Kahn JP, et al. Genetic association study of circadian genes with seasonal pattern in bipolar disorders. *Sci Rep*. 2015;5(Art, 10232). 8 p.

### ГЕНЕТИКА БІПОЛЯРНОГО РОЗЛАДУ

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

**Резюме.** Біполярний розлад (БР), або маніакально-депресивний психоз є одним із тяжких і поширених психіатричних захворювань. Він належить до хвороб із спадковою схильністю, що свідчить про можливість успішного лікування його деяких форм. Для вивчення генетики БР найбільш ефективною виявилася технологія дослідження загальногеномних асоціацій, за допомогою якої на цей час ідентифіковано 5 генів (*ANK3*, *CACNA1C*, *ODZ4*, *TRANK1*, *ADCY2*), мутації яких безпосередньо причетні до ризику БР. Виявлено також 6 функціональних шляхів сигналізації рецепторів, порушення яких може викликати схильність до БР. Такі дослідження можуть відігравати ключову роль у визначенні напрямку розробки ефективних методів лікування БР. Крім того, ідентифіковано одонуклеотидні поліморфізми в 3 циркадних генах (*NF1A*, *CRY2*, *NPAS2*), які впливають на добовий ритм зміни епізодів БР.

**Ключові слова:** біполярний розлад, загальногеномна асоціація, функціональний шлях, одонуклеотидний поліморфізм, циркадний ген.

### ГЕНЕТИКА БІПОЛЯРНОГО РАССТРОЙСТВА

Помогайбо В. М., Березан А. И., Петрушов А. В.

**Резюме.** Биполярное расстройство (БР), или маниакально-депрессивный психоз является одним из тяжелых и распространенных психических заболеваний. Оно относится к болезням с наследственной предрасположенностью, что свидетельствует о возможности успешного лечения некоторых его форм. Для изучения генетики БР наиболее эффективной оказалась технология исследования общегеномных ассоциаций, с помощью которой к настоящему времени идентифицировано 5 генов (*ANK3*, *CACNA1C*, *ODZ4*, *TRANK1*, *ADCY2*), мутации которых непосредственно причастны к риску БР. Выявлено также 6 функциональных путей сигнализации рецепторов, нарушение которых может вызвать склонность к БР. Такие исследования могут играть ключевую роль в определении направления разработки эффективных методов лечения БР. Кроме того, идентифицировано одонуклеотидные полиморфизмы в 3 циркадных генах (*NF1A*, *CRY2*, *NPAS2*), которые влияют на суточный ритм чередования эпизодов БР.

**Ключевые слова:** биполярное расстройство, общегеномная ассоциация, функциональный путь, одонуклеотидный полиморфизм, циркадный ген.

### GENETICS OF BIPOLAR DISORDER

Pomohaibo V. M., Berezan O. I., Petrushov A. V.

**Abstract.** More than 80% of genome genes are involved in development of the human brain that is much greater than the need for the formation of any other organ in human body. Mutations of one or more of these genes may cause brain damage and mental diseases. One of these diseases is bipolar disorder, or manic-depressive psychosis – serious and widespread mental disorder. Currently its global frequency varies from 0.4% to 1.3% according to different sources. The ratio between women and men is 5:4.

Bipolar disorder is a disease with hereditary predisposition. The coefficient of heritability as a fate of the genetic component of the disease is about 46%. Thus, the impact of environmental conditions on risk of the disorder developing reaches 54% that indicates a possibility of successful treatment of some of its forms. The bipolar and related disorders occupy an intermediate position between schizophrenia and other depressive and psychotic diseases. Due to these features, its diagnosis is quite complex and approximate.

To study the genetics of bipolar disorder there are used genealogical methods (family, twin, and adoption studies), linkage studies, a search of candidate genes, genome-wide association studies its.

Genome-wide association studies and meta-analysis of experimental data are most effective research technology. Making use of this technology, 5 genes (*ANK3*, *CACNA1C*, *ODZ4*, *TRANK1*, *ADCY2*), whose mutations are directly involved in the risk of developing the disease, have been identified at this time in large combined samples of patients with bipolar disorder and controls. The *ANK3* gene (10q21) encodes the ankyrin G protein, which is involved in formation of an initial axon segment. The *CACNA1C* gene (12p13.3) encodes a protein that is part of the calcium ion channels. The *ODZ4* gene ((11q14.1)) encodes a protein that is involved in the development of neurons and axonal myelination. The *TRANK1* gene (3p22.2) encodes a protein that is sensitive to propylvaleric acid. The *ADCY2* gene (5p15.31) encodes the membrane adenylate cyclase enzyme, which plays a key role in the pathway of receptors of a number of neurotransmitters. There are also 9 genes that are expressed in the dorsolateral zone of the prefrontal cortex of patients with bipolar disorder and 6 functional pathways that can cause susceptibility to disorder, namely, signaling pathways of glutamate, corticotropic hormone, endothelin 1, phospholipase C,  $\beta$ -adrenaline receptors and myocardial hypertrophy. These data can play a key role in determining the direction of pathophysiological research to develop effective methods for treatment of bipolar disorder.

In addition, single-nucleotide polymorphisms have been identified in 3 circadian genes (*NF1A*, *CRY2*, *NPAS2*) that affect the daily rhythm of changing episodes of the disease. The product of the *NF1A* gene (1p31.3) is involved in the DNA transcription and replication. The *CRY2* gene (11p11.2) expresses in all body tissues and encodes cryptochrome-2 protein, which is involved in regulating the functions of light-dependent proteins and preserving daily rhythmicity. The *NPAS2* gene (2q11.2) encodes a protein that is involved in providing feedback between neurons. There is shown that single-nucleotide polymorphism rs6738097 in the *NPAS2* gene can be used as a biomarker of bipolar disorder dependent on disruption of the daily rhythm.

**Key words:** bipolar disorder, genealogical method, clutch group, candidate gene, general genetic association, meta-analysis, functional pathway, circadian gene, single nucleotide polymorphism.

Рецензент – проф. Литвиненко Н. Д.

Стаття надійшла 09.11.2018 року