

КЛІНІКО-БІОЛОГІЧНІ АСПЕКТИ ОСОБИСТІСНИХ РОЗЛАДІВ

УДК 616.89-008.441.1:575

© 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/10.33989/2226-4078.2021.2.239990>

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 ФОБІЧНИХ РОЗЛАДІВ

На цей час на основі загальногеномного сканування кількома авторами виявлено зчеплення фобічних розладів із певними регіонами хромосом – 3q26 (агорафобія), 14q13 (специфічні фобії), 16q21 (соціальні фобії), 16q22 (соціальні фобії) та 4q31-q34 (фобічні розлади). Нами пропонуються 19 генів, які локалізовані в цих регіонах і експресуються в головному мозкові, внаслідок чого можуть досліджуватися як кандидатні гени фобічних розладів: PRKCI, CLDN11, EIF5A2, TNIC, CLCN3, CPE, GLRB, GRIA2, NEK1, NPY2R, NPY5R, RAPGEF2, TRIM2, SMAD1, ADGRG1, BEAN1, CDH8, DOK4 і KATNB1.

Різні джерела пропонують 26 ймовірних кандидатних генів фобічних розладів. Фінський генетик J. Dopner на основі мета-аналізу дослідив 8 найбільш ймовірних серед них і підтвердив статистичну достовірність лише для 4-ьох генів: ALAD, CDH2, EPB41L4A і GAD1.

Перші три гени причетні до соціальних фобій, а четвертий – до всього кластера фобічних розладів.

Фобії є гетерогенними та мультифакторними захворюваннями. Для розуміння біологічних механізмів таких розладів, з метою створення ефективних методів їх профілактики та лікування, необхідні подальші інтенсивні молекулярно-генетичні дослідження цих розладів на достатньо великих вибірках за умови повторення результатів іншими авторами.

Ключові слова: фобічні розлади, специфічні фобії, соціальні фобії, агорафобії, регіони зчеплення, кандидатні гени.

Постановка проблеми Фобічні розлади (ФР; phobic disorders) є нав'язливими станами, які характеризуються інтенсивним непереборним страхом перед певними об'єктами, явищами, подіями, вчинками, станами, ситуаціями тощо. Вони виникають у хворого всупереч його розумінню безпідставності цих страхів і спроб подолати їх. Форм фобій надзвичайно багато, але їх можна об'єднати у три основні групи: специфічні фобії, фобії спілкування (соціальні фобії) та фобії відкритого простору (агорафобії).

Аналіз основних досліджень і публікацій. Специфічні (окремі, прості) фобії (СпФ; specific (isolated, simple) phobias) зосереджені на окремих специфічних ситуаціях, наприклад, присутності певних тварин, темряві, грозі, висоті, вживанні певних продуктів, вигляді крові, можливості захворювання на тяжку недугу тощо. СпФ зазвичай виникають у дитячому або юнацькому віці і можуть зберігатися десятиліттями, якщо їх не лікувати (World Health Organization, 2008). Поширеність СпФ варіює від 2%-4% в країнах Азії, Африки та Латинської Америки до 6%-9% в країнах Європи та Північної Америки. Найчастіше хворіють підлітки – 16%. Серед пацієнтів співвідношення жінок до чоловіків складає в середньому 2:1. СпФ належить до захворювань із спадковою схильністю, хоча має незначний коефіцієнт успадкованості ($h^2=30\%$). Тим не менше, ризик захворіти у родичів 1-го ступеня спорідненості із пробандом у 3-4 рази вищий, ніж у контрольній вибірці (Donner, 2012). За таких умов розлад значною мірою спричинюється певними чинниками навколишнього середовища, наприклад, надмірною опікою батьків, втратою чи розлученням із ними, фізичним або сексуальним насильством тощо. Часто СпФ бувають пов'язані з іншими ментальними розладами –

депресією, тривожністю, біполярним розладом, наркоманійною залежністю тощо (American Psychiatric Association, 2013).

Соціальні фобії (СоФ; social phobias) пов'язані з низькою самооцінкою і зосереджені навколо страху критики з боку інших людей у відносно малих групах (на відміну від натовпу). Вони часто починаються в підлітковому віці. СоФ, як правило, примушують пацієнта уникати спілкування з іншими людьми. Вони можуть бути окремими (наприклад, уникнення публічних виступів або зустрічей з протилежною статтю) або загальними, коли залучаються майже всі соціальні ситуації поза сімейним колом. На відміну від більшості інших фобій, СоФ однаково часто зустрічається у чоловіків і жінок (World Health Organization, 2008). Загальна поширеність СоФ складає 0,5%-2,0%, але в країнах Європи вона сягає 2,3%, а в США – навіть 7,0%. Жінки нездужають на розлад у 1,5-2,2 рази частіше, ніж чоловіки. Родичі пробанда першого ступеня спорідненості ризикують захворіти на СоФ у 2-6 разів частіше, ніж у контрольній вибірці. Успадковуваність розладу помірна і становить в середньому 51% (Donner, 2012). Таким чином, ризик СоФ визначається спадковою схильністю, а провокується певними чинниками навколишнього середовища, наприклад, соціофобією батьків, а інколи їх жорстоким ставленням до дитини. У пацієнтів із СоФ часто наявні ознаки інших ментальних розладів, наприклад, депресії (особливо у літніх осіб), тривожності, біполярного розладу, аутизму, дисморфофобії, а також наркотичної залежності (American Psychiatric Association, 2013).

Агорафобія (АФ; agoraphobia) є ментальним розладом, який характеризується страхом не лише перед відкритим простором, а й перед скупченням людей на вулиці, в магазині, транспорті та інших громадських місцях. Пацієнт зазвичай намагається перебувати вдома як найбільш безпечному місці, що робить його безпорадним і непрацездатним (World Health Organization, 2008). Поширеність АФ серед підлітків і дорослих складає в середньому 1,7%. Пік захворюваності припадає на пізній підлітковий та юнацький вік. Жінки хворіють удвічі частіше, ніж чоловіки. Родичі пробанда першого ступеня спорідненості ризикують захворіти на АФ у 3-4 рази частіше, ніж у контрольній вибірці (Donner, 2012). Порівняно з іншими фобіями, схильність до АФ в більшій мірі визначається

генетичними чинниками, про що свідчить коефіцієнт її успадкованості, який сягає 61%. Із провокуючих розлад чинників навколишнього середовища варто назвати негативні події дитинства (байдужість батьків, розлучення з батьками або їх смерть), надмірна опіка батьків, стресові ситуації (напад, грабїж тощо). Більшість людей з АФ мають ознаки інших ментальних розладів – СпФ, СоФ, панічного розладу, депресії, посттравматичного стресу та алкоголізму (American Psychiatric Association, 2013).

Дана публікація продовжує нашу серію оглядів з генетики ментальних розладів людини (Ромохаїбо, Berezan, & Petrushov, 2017; 2018a; 2018b; 2018c; 2019a; 2019b; 2020a; 2020b; 2021).

Мета статті полягає у проведенні мета-аналізу результатів сучасних досліджень генетичних механізмів фобічних розладів.

Виклад основного матеріалу дослідження. Геномні зчеплення. Публікацій з генетики фобій, порівняно з іншими поширеними ментальними розладами, зовсім небагато. До того ж їх автори зазвичай розглядають загалом увесь кластер фобій, а не окремі їх групи. Ба більше, часто фобії досліджуються у комплексі з рядом інших ментальних розладів, наприклад, із розладами тривожності, паніки, нав'язливих станів. Таку ситуацію можна пояснити тим, що усі ці розлади за рядом симптомів перекриваються між собою, внаслідок чого їх важко ідентифікувати. До того ж, дослідження здійснювалися на досить незначних вибірках (кілька десятків родин або кілька сотень осіб), очевидно через неможливість виявити достатню кількість пацієнтів.

Нами знайдено всього 4 публікації з достовірними результатами досліджень стосовно зв'язку фобічних розладів із певними регіонами хромосом на основі загальногеномного сканування. Авторами трьох із них є американські дослідники на чолі із J. Gelernter, які запропонували 4 регіони зчеплення: 3q26 (позиція 169,5 сМ/Мб; АФ) (Gelernter et al., 2001), 14q13 (position 36,7 сМ/Мб; СпФ) (Gelernter, Page. & Bonvicini, 2003), 16q21 (position 62,3 сМ/Мб; СоФ) та 16q22 (position 71,1 сМ/Мб; СоФ) (Gelernter et al., 2004). Один регіон зчеплення із фобічними розладами виявив В. Каабі з колегами – 4q31-q34 (позиція 157.99 сМ/Мб; ФР). Локалізацію регіонів хромосом визначено нами за веб-сайтом Національного Центру

Біотехнологічної Інформації США (National Center for Biotechnology Information, 2017) на підставі авторських позицій.

За даними спеціальних наукових веб-сайтів (Atlas of Genetics and Cytogenetics in Oncology and Haematology, 2017; GeneCards: The Human Gene Database, 2017) ми провели функціональний аналіз генів, локалізованих у запропонованих регіонах зчеплення. Виявилось, що в цих регіонах знаходяться гени, які експресуються в головному мозкові і можуть бути досліджені як кандидатні гени фобічних розладів. Так у регіоні 3q26 локалізовані 4 таких гени: *PRKCI*, *CLDN11*, *EIF5A2* та *TNIK*. Найбільшу увагу привертають два із них, які можуть бути причетні до АФ: *EIF5A2* (3q26.2; кодує фактор ініціації трансляції, який відіграє важливу роль у розвитку та функціонуванні головного мозку) та *TNIK* (3q26.31; кодує фермент, який бере участь у регуляції гілкування та росту дендритів).

У досить великому регіоні 4q31-q34 ми виявили 10 генів, які експресуються в головному мозкові: *CLCN3*, *CPE*, *GLRB*, *GRIA2*, *NEK1*, *NPY2R*, *NPY5R*, *RAPGEF2*, *TRIM2* і *SMAD1*. Перспективними кандидатними генами для фобій можуть бути гени *CLCN3* (4q33; кодує протеїн, який може відігравати важливу роль у функціонуванні синапсів через регулювання збудливості мембрани, а також у формуванні короткочасної пам'яті нейронів), *CPE* (4q32.3; кодує фермент, який бере участь у біосинтезі гормонів та нейротрансмітерів), *GLRB* (4q32.1; кодує бета-субодиницю гліцинового рецептора, який відіграє важливу роль у регуляції збудливості нейронів), *GRIA2* (4q32.1; кодує глутаматний рецептор, який відіграє важливу роль в ініціації синаптичної трансмісії; ген причетний до шизофренії та біполярного розладу), *RAPGEF2* (4q32.1; кодує фактор, який бере участь у міграції нейронів та формуванні головного мозку), *TRIM2* (4q31.3; кодує протеїн, який функціонує як нейропротектор).

У регіоні 14q13.3 нам не вдалося ідентифікувати гени, які причетні до розвитку та функціонування центральної нервової системи. Це зовсім не означає, що вони там відсутні, адже цей регіон достовірно зчеплений з ризиком СпФ. Більше за все, там наявні гени, які беруть участь у регуляції розвитку та функціонування головного мозку опосередковано, через складне та розгалужене плетиво прямих і зворотних біологічних зв'язків,

та гени з невідомими функціями, яких нараховується близько половини секвенованих генів (Venter et al., 2001).

Регіон 16q21 містить 5 генів, які експресуються в головному мозкові і можуть бути причетними до СоФ: *ADGRG1*, *BEAN1*, *CDH8*, *DOK4* і *KATNB1*. Дослідників, перш за все, можуть зацікавити гени *ADGRG1* (16q21; кодує протеїн, який бере участь у регуляції розвитку кори головного мозку), *CDH8* (16q21; кодує протеїн, який функціонує в головному мозкові, де, можливо, бере участь у функціонуванні аксонів; причетний до ризику аутизму та нездатності до навчання), *DOK4* (16q21; кодує протеїн 4, який бере участь у функціонуванні аксонів), *KATNB1* (16q21; кодує протеїн, який бере участь у рості аксонів). У регіоні 16q22 локалізовані 3 гени, які експресуються в головному мозкові і можуть бути причетними до СоФ: *ZFHX3*, *CALB2* та *HYDIN*. Перспективними є гени *ZFHX3* (16q22.3; кодує фактор, який бере участь у диференціації нейронів та синхронізації діяльності головного мозку) і *CALB2* (16q22.2; кодує протеїн, який модулює збудливість нейронів і причетний до ризику шизофренії та епілепсії).

Звичайно, ймовірних кандидатних генів фобічних розладів у розглянутих геномних регіонах набагато більше, адже у розвитку та функціонуванні мозку людини бере участь майже 90% генів геному, що значно більше, ніж потребує будь-який інший орган її тіла (Kang et al., 2011). Як зазначено вище, принаймні у половини із цих генів функції можуть бути невідомими. Крім того, значна частина генів може бути причетна до біологічних процесів у головному мозкові опосередковано.

Кандидатні гени та їх варіанти. Вище ми вже відзначали, що дослідження генетики фобій виконувалися на незначних вибірках, внаслідок чого їх результати можна вважати лише ймовірними. За даними різних джерел на цей час виявлено 26 ймовірних кандидатних генів ФР (Donner, 2012; MalaCard: The Human Disease Database. Phobic Disorders, 2017a, 2017b, 2017c, 2017d). Із них лише 4 гени є спільними для усіх трьох типів фобії – *BDNF*, *GAD1*, *MAOA* та *RGS2*. Крім того, спільними для СоФ і АФ є 3 гени – *MAOA*, *SLC6A4* і *PTK7*. Решта генів показують ймовірне зчеплення лише із одним типом фобії. Це свідчить про те, що генетичні механізми СпФ, СоФ та АФ

суттєво різняться між собою, внаслідок чого їх потрібно вивчати нарізно.

Для визначення достовірності кандидатних генів тривожних і подібних їм розладів фінський генетик J. Donner здійснив мета-аналіз результатів інших авторів. Було виявлено 8 генів, причетних до фобічних розладів: *ALAD*, *BDNF*, *CDH2*, *COMT*, *DRD2*, *EPB41L4A*, *GAD1* і *MAOA*, із яких достовірність підтверджена дослідником тільки для чотирьох: *ALAD*, *CDH2*, *EPB41L4A* і *GAD1* (Donner, 2012). Перші три гени причетні до СоФ, а четвертий – для всього кластера ФР.

Нами здійснено аналіз кандидатних генів ФР за допомогою даних GeneCards: The Human Gene Database (GeneCards: The Human Gene Database, 2017).

Ген *ALAD* (9q32) кодує фермент порфобіліногенсинтазу, який бере участь у метаболізмі гема, цитохромів та інших протеїнів крові. У мишей СоФ спричинюється одонуклеотидним поліморфізмом (ОНП) rs818702 (A/G) у регіоні 3'UTR гомологічного гена *ALAD*, який експресується в гіпокампі та сірій речовині середнього мозку. Ген *ALAD* причетний також до 21 хвороби, переважно захворювань крові.

Ген *CDH2* (18q12.1) кодує адгезійний протеїн кадгерин 2, який бере участь у розвитку нервової системи. У мишей СоФ спричинюється ОНП rs7240351 (A/G) у інтроні гомологічного гена *CDH2*, який експресується в гіпофізі. Ген *CDH2* причетний також до 23 хвороб, серед яких невроз нав'язливих станів, нейроніт, кілька форм раку тощо.

Ген *EPB41L4A* (5q22.1-q22.2) кодує один із мембранних протеїнів еритроцитів, який відіграє важливу роль у регуляції взаємодії цитоскелету та плазматичної мембрани. У мишей розлад загальної тривожності може спричинитися одним із двох ОНП у гомологічному гені *EPB41L4A*, який експресується в гіпофізі: несинонімічним (Тур/His) rs7719346 (A/G) або інтронним rs12657885 (C/T). Ген *EPB41L4A* причетний також до раку зародкових клітин.

Ген *GAD1* (2q31.1) 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. Виявлено зв'язок трьох ОНП в цьому гені із фобіями: rs769407 (C/G) в

інтроні, rs3791851 (G/A) в інтроні та rs769395 (C/T) в регіоні 3'UTR. Крім фобій ген *GADI* причетний до понад 40 захворювань, у тому числі до цукрового діабету, біполярного розладу, шизофренії, аутизму, панічного розладу, розладу загальної тривожності, епілепсії та інших.

Висновки з даного дослідження і перспективи подальших розвідок. Фобічні розлади належать до захворювань із спадковою схильністю, які значною мірою провокуються відповідними умовами навколишнього середовища. На цей час достовірно виявлено зчеплення ФР із певними регіонами окремих хромосом: 3q26, 4q31-q34, 14q13, 16q21 і 16q22. Також достовірно ідентифіковано 4 гени, варіанти яких можуть бути генетичними чинниками ризику ФР: *ALAD*, *CDH2*, *EPB41L4A* і *GADI*. Крім того, нами запропоновано 22 ймовірні кандидатні гени для ФР, які локалізовані в геномних регіонах зчеплення, визначених іншими авторами. Одержані на цей час результати свідчать про те, що фобії є гетерогенними та поліфакторними захворюваннями. Для розуміння біологічних механізмів таких розладів, з метою створення ефективних методів їх профілактики та лікування, необхідні подальші інтенсивні молекулярно-генетичні дослідження цих розладів на достатньо великих вибірках за умови повторення результатів іншими авторами.

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 (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.
- Помогайбо В. М., Березан О. І., Петрушов А. В. Генетика обсессивно-компульсивного розладу. *Психологія і особистість*. 2021. № 1 (19). С. 270–280. doi:10.33989/2226-4078.2021.1.227328.
- Atlas of Genetics and Cytogenetics in Oncology and Haematology. 2017. URL: http://atlasgeneticsoncology.org/Indexbychrom/idxa_1.html
- Diagnostic and statistical manual of mental disorders: DSM-5. 5th ed. / American Psychiatric Association. Washington: American Psychiatric Publishing, 2013. 992 p.
- Donner J. Candidate gene studies in human anxiety disorders : academic diss. Finland: Helsinki Biometrical Graduate School, 2012. 140 p.
- Gelernter J., Page G.P., Bonvicini K., Woods SW, Pauls DL, Kruger S. A chromosome 14 risk locus for simple phobia: Results from a genome-wide linkage scan. *Mol. Psychiatry*. 2003. Vol. 8, 1. P. 71–82.
- Gelernter J., Page G. P., Stein M. B., Woods S. W. Genome-wide linkage scan for loci predisposing to social phobia: Evidence for a chromosome 16 risk locus. *Am. J. Psychiatry*. 2004. Vol. 161, No. 1. P. 59–66.
- Gelernter J., Bonvicini K., Page G., Woods S. W., Goddard A. W., Kruger S. ... Goodson S. Linkage genome scan for loci predisposing to panic disorder or agoraphobia. *Am. J. Med. Genet*. 2001. Vol. 105, No. 6. P. 548–557. doi: 10.1002/ajmg.1496. PMID: 11496373.
- GeneCards: The Human Gene Database. 2017. URL: <http://www.genecards.org/>
- Kang H. J., Kawasawa Y. I., Cheng F., Zhu Y., Xu X., Li M., ... Sestan N. Spatio-temporal transcriptome of the human brain. *Nature*. 2011. Vol. 478, No. 7370. P. 483–489.
- MalaCard: The Human Disease Database. Agoraphobia. 2017a. URL: <http://www.malacards.org/card/agoraphobia?search=Agoraphobia>.
- MalaCard: The Human Disease Database. Phobic Disorders. 2017b. URL: http://www.malacards.org/card/phobic_disorder?search=phobic+disorders.
- MalaCard: The Human Disease Database. Social Phobia. 2017c. URL: http://www.malacards.org/card/social_phobia?search=Social+phobia.

- MalaCard: The Human Disease Database. Specific Phobia. 2017d. URL: http://www.malacards.org/card/phobia_specific?search=specific+phobia.
- Multiaxial classification of child and adolescent psychiatric disorders: The ICD-10 classification of mental and behavioural disorders in children and adolescents / World Health Organization. USA: Cambridge University Press, 2008. 310 p.
- National Center for Biotechnology Information: Map Viewer. 2017. URL: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/mapview/maps.cgi?TAXID=9606>
- Venter J. C., Adams M. D., Myers E. W., Li P. W., Mural R. J., Sutton G. G., ... Zhu X. The sequence of the human genome. *Science*. 2001. Vol. 291, No. 5507. P. 1304-1351.

References

- Atlas of Genetics and Cytogenetics in Oncology and Haematology*. (2017). Retrieved from http://atlasgeneticsoncology.org/Indexbychrom/idxa_1.html
- Diagnostic and statistical manual of mental disorders: DSM-5*. (2013). 5th ed. / American Psychiatric Association. Washington: American Psychiatric Publishing.
- Donner, J. (2012). *Candidate gene studies in human anxiety disorders*. (Acad. Diss.). Finland: Helsinki Biometrical Graduate School.
- Gelernter, J., Page, G. P., Bonvicini, K., Woods, S. W., Pauls, D. L., Kruger, S. (2003). A chromosome 14 risk locus for simple phobia: Results from a genome-wide linkage scan. *Mol. Psychiatry*, 8(1), 71-82.
- Gelernter, J., Page, G. P., Stein, M. B., Woods, S. W. (2004). Genome-wide linkage scan for loci predisposing to social phobia: Evidence for a chromosome 16 risk locus. *Am. J. Psychiatry*, 161(1), 59-66.
- Gelernter, J., Bonvicini, K., Page, G., Woods, S. W., Goddard, A. W., Kruger, S. ... Goodson, S. (2001). Linkage genome scan for loci predisposing to panic disorder or agoraphobia. *Am. J. Med. Genet*, 105(6), 548-557. doi: 10.1002/ajmg.1496. PMID: 11496373.
- GeneCards: The Human Gene Database*. (2017). Retrieved from <http://www.genecards.org/>
- Kang, H. J., Kawasawa, Y. I., Cheng, F., Zhu, Y., Xu, X., Li, M., ... Sestan, N. (2011). Spatio-temporal transcriptome of the human brain. *Nature*, 478(7370), 483-489.
- MalaCard: The Human Disease Database. *Agoraphobia*. (2017a). Retrieved from <http://www.malacards.org/card/agoraphobia?search=Agoraphobia>.
- MalaCard: The Human Disease Database. *Phobic Disorders*. (2017b). Retrieved from http://www.malacards.org/card/phobic_disorder?search=phobic+disorders.

- MalaCard: The Human Disease Database. *Social Phobia*. (2017c). Retrieved from http://www.malacards.org/card/social_phobia?search=Social+phobia.
- MalaCard: The Human Disease Database. *Specific Phobia*. (2017d). Retrieved from http://www.malacards.org/card/phobia_specific?search=specific+phobia.
- Multiaxial classification of child and adolescent psychiatric disorders: The ICD-10 classification of mental and behavioural disorders in children and adolescents (2008)* / World Health Organization. USA: Cambridge University Press.
- National Center for Biotechnology Information: Map Viewer. (2017). Retrieved from <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/mapview/maps.cgi?TAXID=9606>
- 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. (2018a). Henetyka syndromu defitsytu uvahy z hiperaktyvnistiu [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. (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. (2018c). Henetyka bipoliarnoho rozladu [Genetics of bipolar disorder]. *Svit medytsyny ta biolohii [Bulletin of problems biology and medicine]*, 4(2 (147)), 62-65 [in Ukrainian].
- 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). Henetyka velykoho depresynoho 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.
- 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].
- 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.
- Pomohaibo, V. M., Berezan, O. I. & Petrushov, A. V. (2021). Henetyka obsesyvno-kompulsyvnoho rozladu [Genetics of obsessive-compulsive disorder]. *Psykhologhiia i osobystist [Psychology and personality]*, 1(19), 270-280.
- Venter, J. C., Adams, M. D., Myers, E. W., Li, P. W., Mural, R. J., Sutton, G. G., ... Zhu, X. (2001). The sequence of the human genome. *Science*, 291(5507), 1304-1351.

V. Pomohaibo, O. Berezan, A. Petrushov

GENETICS OF PHOBIC DISORDERS

At present time, on the basis of genome-wide association studies (GWAS), several authors found linkage of phobic disorders with certain regions of chromosomes – 3q26 (agoraphobia), 14q13 (specific phobias), 16q21 (social phobias), 16q22 (social phobias) and 4q31-q34 (phobic disorders). We propose 19 genes that are localized in these regions and are expressed in the brain: PRKCI, CLDN11, EIF5A2, TNIK, CLCN3, CPE, GLRB, GRIA2, NEK1, NPY2R, NPY5R, RAPGEF2, TRIM2, SMAD1, ADGRG1, BEAN1, CDH8, DOK4 and KATNB1. Therefore, these genes may be investigated as candidate genes of phobic disorders.

Various sources propose 26 potential candidate genes of phobic disorders. Finnish geneticist J. Donner carries out a meta-analysis to study the 8 most probable among them and corroborates statistical validity only for 4 genes: ALAD, CDH2, EPB41L4A and GADI. First three genes are involved in the social phobias, and fourth is involved in whole phobic disorders.

Phobias are heterogeneous and multifactorial diseases. To understand the biological mechanisms of such disorders, to create effective methods for their prevention and treatment, there are needed further intensive molecular genetic studies of these disorders on sufficiently large samples and corroborating these results by other authors.

Keywords: *phobic disorders, specific phobias, social phobias, agoraphobia, linkage regions, candidate genes.*

Надійшла до редакції 5.06.2021 р.