

Е.А. КЛИМОВ^{1,2,3}, д.биол.н., А.В. МАЛАХОВА¹, Л.А. КОРОБЕЙНИКОВА³, к.биол.н., Ю.Э. АЗИМОВА⁴, к.биол.н., О.И. РУДЬКО¹, к.биол.н., З.Г. КОКАЕВА⁴, к.биол.н., И.М. КОРСУНСКАЯ⁵, д.м.н., профессор, В.В. СОБОЛЕВ^{3,5,6}, к.биол.н.

¹ Московский государственный университет им. М.В. Ломоносова

² ФГБНУ «Центр экспериментальной эмбриологии и репродуктивных биотехнологий», Москва

³ Университетская диагностическая лаборатория, Москва

⁴ Университетская клиника головной боли, Москва

⁵ Центр теоретических проблем физико-химической фармакологии Российской академии наук, Москва

⁶ ФГБНУ «Научно-исследовательский институт вакцин и сывороток им. И.И. Мечникова», Москва

АССОЦИАЦИИ ПОЛИМОРФНЫХ ВАРИАНТОВ ГЕНОВ

ХОЛЕЦИСТОКИНИНЕРГИЧЕСКОЙ СИСТЕМЫ С ПАНИЧЕСКИМ РАССТРОЙСТВОМ

Паническое расстройство является широко распространенным социально значимым заболеванием, генетическая природа которого крайне мало изучена. С тех пор как были обнаружены паникогенные свойства холецистокинина, ген этого нейрорепептида (ССК) и его рецепторов (ССКАР, ССК2R) активно изучаются. Целью настоящей работы была оценка частоты встречаемости семи однонуклеотидных замен в генах ССК, ССКАР и ССКБР в выборке больных с диагнозом паническое расстройство и контрольной выборке необследованных жителей Московского региона. Обнаружено достоверное увеличение частоты встречаемости аллеля Т однонуклеотидной замены 109С/Т (rs1805000) в гене ССКБР в выборке больных по сравнению с контролем, что позволяет предположить вовлеченность данной замены в этиологию панического расстройства. Также показана ассоциация комбинации аллелей -36Т ССК, -128Т ССКАР (rs11571842 и rs1800908, соответственно) с развитием панического расстройства.

Ключевые слова: паническое расстройство, холецистокинин, гены ССК, ССКАР и ССКБР, однонуклеотидный полиморфизм.

Е.А. KLIMOV^{1,2,3}, A.V. MALAKHOVA¹, L.A. KOROBENIKOVA³, Yu.E. AZIMOVA⁴, O.I. RUDKO¹, Z.G. KOKAEVA⁴, I.M. KORSUNSKAYA⁵, V.V. SOBOLEV^{3,5,6}

¹ M.V. Lomonosov Moscow State Medical University

² Center for Experimental Embryology and Reproductive Biotechnology, Moscow

³ University Diagnostic Laboratory, Moscow

⁴ University Headache Clinic, Moscow

⁵ Center for Theoretical Problems of Physico-Chemical Pharmacology of the Russian Academy of Sciences, Moscow

⁶ I.I. Mechnikov Vaccine and Serum Research Institute, Moscow.

POLYMORPHIC VARIANTS OF THE CHOLECYSTOKINERGIC SYSTEM GENES: ASSOCIATIONS WITH PANIC DISORDERS

Panic disorder is a widespread socially significant disease, which genetic nature is extremely poorly known. The gene of this neuro-peptide (CCK) and its receptors (CCKAR, CCK2R) have being actively studied since the discovery of panicogenic properties of cholecystokinin. The purpose of this work was to estimate the degree of incidence of seven single nucleotide substitutions in the CCK, CCKAR and CCKBR genes in the population of patients diagnosed with panic disorder and a control population consisting of unexamined residents of the Moscow region. A significant increase in the degree of incidence of the T allele of the single nucleotide substitution 109C/T (rs1805000) in the CCKBR gene was identified in the patient population as compared with the controls, prompting suggestions that this substitution is involved in the aetiology of panic disorder. It also demonstrated the association of the combination of alleles -36T CCK, -128T CCKAR (rs11571842 and rs1800908, respectively) with the development of a panic disorder.

Keywords: panic disorder, cholecystokinin, CCK, CCKAR and CCKBR genes, single nucleotide polymorphism.

ВВЕДЕНИЕ

Паническое расстройство – это заболевание, характеризующееся спонтанным возникновением панических атак от нескольких раз в год до нескольких раз в день и ожиданием их возникновения [1]. По статистике, от 3 до 6% лиц в популяции страдают тревожными расстройствами и подвержены паническим атакам. Заболевание чаще всего манифестирует в молодом (до 30–35 лет) возрасте и, таким образом, затрагивает наиболее социально активную часть популяции [2].

Отличительными чертами ПР являются: повторяемость приступов тревоги (паники) – панические атаки; появление тревоги ожидания в «межприступном периоде»

и частое развитие агорафобии; повышенный наследственно-генетический риск развития; выраженная связь с депрессией [1].

Распространенность панического расстройства оценивается в 1–3%, причем женщины страдают от этого заболевания в два раза чаще [3]. Семейные и близнецовые исследования выявили, что наследуемость панического расстройства равна 0,43 [4], а относительный риск заболеваемости у родственников пробанда, страдающего паническим расстройством, при родстве первой степени примерно в 6–17 раз выше, чем в целом по популяции [5, 6]. Конкордантность у монозиготных близнецов равна приблизительно 20,7–73,0% [7]. Считается, что и факторы внешней среды, и генетиче-

ские факторы вовлечены в развитие панического расстройства.

В настоящее время большое значение в возникновении тревожных нарушений придается холецистокининергической системе. Впервые интерес к холецистокинину (ССК) как к фактору тревожности появился в 1984 г., когда было обнаружено, что инъекции этого пептида людям вызывают отчетливое чувство тревоги и паники [8]. В 1989 г. De Montigny в опытах на здоровых добровольцах обнаружил, что через 20 секунд после внутривенной инъекции 20–100 мкг холецистокинина у 70% участников эксперимента отмечались панические реакции: беспокойство, страх, чувство приближающейся беды. Также отмечались изменения со стороны сердечно-сосудистой и дыхательной систем: сердцебиение, боль или тяжесть в груди, одышка [9].

Биологическое действие холецистокинина заключается в модуляции ряда классических нейромедиаторов, включая ГАМК, эндогенные опиаты и дофамин. Имеется два типа рецепторов ССК: рецепторы первого типа (ССК_A или ССК₁) располагаются в основном на периферии; рецепторы второго типа (ССК_B или ССК₂) находятся в большой концентрации в ЦНС в областях, относящихся к эмоциогенной системе. Агонисты этого типа рецепторов являются мощными анксиогенами, способными вызывать беспокойство, страх и паническое поведение как у людей [10], так и у животных [11].

Предполагается, что изменения активности холецистокининергической системы, как гиперчувствительность рецепторов холецистокинина к внутриклеточным ответам, связанным с этими рецепторами, так и нарушения в обмене холецистокинина, могут быть нейробиологической основой панических расстройств [12, 13]. Одним из возможных механизмов нарушения функции холецистокининергической системы могут быть мутации в белоккодирующих и регуляторных областях генов холецистокинина (ССК) и его рецепторов (ССК1R и ССК2R).

Обнаруженные в 5'-регуляторных и кодирующих областях генов холецистокининергической системы однонуклеотидные замены (SNP) остаются малоизученными, а имеющиеся литературные данные об их влиянии на развитие состояний патологической тревожности противоречивы. Между тем именно холецистокининергическая система может играть главную роль в генерации и развитии основного клинического проявления панического расстройства – панической атаки.

Целью настоящей работы была оценка частоты встречаемости семи однонуклеотидных замен в генах ССК, ССКAR и ССКBR в выборке больных с паническим расстройством и контрольной выборке жителей Москвы, а также поиск комплексных гаплотипов, ассоциированных с заболеванием.

МАТЕРИАЛЫ И МЕТОДЫ

Пациенты. В работе исследовался биоматериал (цельная кровь) пациентов с диагнозом паническое расстройство, соответствующим критериям DSM-IV. В исследование вошли только подверженные частым паническим атакам пациенты (не менее одной в месяц). Объем выборки 63 человека. Все пациенты проживают в Московском регионе. Все пациенты дали информированное согласие на участие в исследовании. Исследование проведено в соответствии с Хельсинской декларацией. В качестве контроля в работе использовались образцы ДНК необследованных добровольцев, также проживающих в Московском регионе (популяционный контроль). Объем контрольной выборки 170 человек.

Молекулярно-генетический анализ. ДНК из цельной крови выделяли с использованием коммерческого набора DNA Magna™ DNA Prep 200 kit (ООО «Лаборатория Изоген», Москва, Россия). Генотипы идентифицировали с использованием метода ПЦР-ПДРФ. ПЦР проводили согласно инструкции к коммерческому набору GenePak™ PCR Core (ООО «Лаборатория Изоген», Москва, Россия). Праймеры подобраны нами с помощью программы Primer 5.0 или вручную. Праймеры синтезированы в ООО «ДНК-Синтез» (Россия, Москва). В работе использованы эндонуклеазы рестрикции производства НПО «Сибэнзим» (Россия, Новосибирск), условия реакции согласно инструкции производителя. Последовательности праймеров и эндонуклеаза рестрикции представлены в *таблице 1*. Электрофоретическое разделение продуктов ПЦР проводили в 2% агарозном геле.

Статистическую обработку данных проводили с использованием стандартных подходов, используемых при проведении популяционно-генетических исследований. Частоты аллелей и генотипов изученных локусов, соответствие распределения частот генотипов равновесию Харди – Вайнберга, сравнение частот аллелей в двух исследованных выборках определяли стандартным

Таблица 1. Описание анализированных в работе однонуклеотидных замен, структура праймеров и использованные эндонуклеазы рестрикции (ЭР)

Ген	SNP	Локализация в гене	Последовательность праймеров	ЭР
ССК	-36C/T (rs11571842)	промотор	F: 5'-CCAACGCTGACGCAGACTG-3' R: 5'-GAAGCTTCTCGGATCCAGA-3'	BsII
ССК	-325G/A (rs1799923)	5'- UTR	F: 5'-GCTCTACCCACCCAGACCTC-3' R: 5'- GAAGCTTCTCGGATCCAGA-3'	FauI
ССКАR	-81A/G (rs1799723) -128G/T (rs1800908)	промотор промотор	F: 5'-GCATATGTACACATGTGTGT AAAAAGCAGCCAGAC-3' R: 5'-GCCCTTCTCGGGCCAGACT-3'	HinfI
ССКАR	984T/C (rs1800857)	2 экзон	F: 5'-ATCGTGGGTCCAGTGATGT-3' R: 5'-GGCTCTTGTGTGATTGT-3'	PstI
ССКBR	109C/T (rs1805000)	1 экзон	F: 5'-CATGGAGCTGCTAAAGCTGAAC-3' R: 5'-CTGGGGTACAGTGAGAAATAGC-3'	BstDEI
ССКBR	1550G/A (rs1805002)	2 экзон	F: 5'-CTGGCAGTCAGCGACCTCCT-3' R: 5'-ACAAGCATCAGTGGGACTTC-3'	Bst4CI

методом χ^2 с поправкой Йетса на непрерывность. Анализ неравновесия по сцеплению между парами ДНК-маркеров проведен с помощью программ Arlequin 3.5 и GENEPOP (<http://genepop.curtin.edu.au/index.html>). Поиск комбинаций аллелей генов, ассоциированных с ПР, проведен с помощью программного обеспечения APSampler 3.5.8 [14]. Для визуализации данных в виде диаграммы Венна использовалась программа Google Chart API, доступная по ссылке <https://code.google.com/p/vienna5/>.

РЕЗУЛЬТАТЫ И ИХ ОБСУЖДЕНИЕ

Для исследования мы отобрали две замены в промоторной области гена *ССК*, три замены в гене *ССКАР* (две в промоторной области и одна на границе интрона 1 и экзона 2) и две в кодирующей области гена *ССКВР* (табл. 1).

Однонуклеотидные замены в гене *ССК*

Результаты исследования частот полиморфных вариантов гена *ССК* в выборке пациентов, страдающих паническим расстройством, и контрольной выборке представлены в таблице 2. Частоты генотипов в выборках пациентов и контролей соответствуют равновесию Харди – Вайнберга для обеих замен ($p > 0,1$).

Однонуклеотидная замена **-36С/Т** (несмотря на разночтения в нумерации промоторной области гена, здесь и далее мы будем придерживаться указанной номенклатуры) [15] приводит к изменению сайта связывания фактора транскрипции Sp1, что, в свою очередь, влечет за собой снижение транскрипционной активности гена *ССК* [16]. Ранее было установлено, что частота замены **-36С/Т** достоверно выше у людей, страдающих тревожными, и в частности паническими расстройствами, по сравнению со здоровыми добровольцами [17]. Однако в ряде работ такой ассоциации обнаружено не было [18, 19]. Более того, исследователями из Дании была выявлена протекторная роль замены **-36С/Т** [20]. По нашим данным, частота этой замены в контрольной выборке и выборке больных достоверно не отличается, что позволяет предположить отсутствие значимого вклада этой замены в развитие заболевания.

Однонуклеотидная замена **-325G/A** также располагается в промоторной

области гена *ССК*, но является менее изученной по сравнению с первой заменой. Полученные нами частоты замены **-325G/A** в контрольной выборке и выборке пациентов с паническим расстройством также достоверно не отличаются (табл. 2).

Таким образом, согласно полученным данным, полиморфные варианты гена *ССК* не являются значимыми с точки зрения риска развития патологической тревожности.

Таблица 2. Распределение частот аллелей и генотипов полиморфных вариантов генов *ССК*, *ССКАР* и *ССКВР*

Ген	Замена	Частоты генотипов, %			Частоты аллелей, %	
ССК	-36С/Т (rs11571842)	GG	GA	AA	G	A
	Пациенты	22	48	30	46	54
	Контроль	19	45	36	42	58
		$\chi^2 = 0,64; d.f. = 2; p = 0,425$			$\chi^2 = 0,68; d.f. = 1; p = 0,408$	
	-325G/A (rs1799923)	CC	CT	TT	C	T
	Пациенты	81	19	0	90	10
Контроль	82	16	2	90	10	
	$\chi^2 = 0,02; d.f. = 2; p = 0,88$			$\chi^2 = 0,02; d.f. = 1; p = 0,878$		
ССКАР	-81A/G (rs1799723)	AA	AG	GG	A	G
	Пациенты	87	13	0	94	6
	Контроль	91	9	0	95	5
		$\chi^2 = 0,54; d.f. = 2; p = 0,465$			$\chi^2 = 0,51; d.f. = 1; p = 0,476$	
	-128G/T (rs1800908)	GG	GT	TT	G	T
	Пациенты	89	11	0	94	6
	Контроль	95	5	0	98	2
		$\chi^2 = 3,13; d.f. = 2; p = 0,077$			$\chi^2 = 3,03; d.f. = 1; p = 0,135$	
	984T/C (rs1800857)	TT	TC	CC	T	C
	Пациенты	73	22	5	86	14
Контроль	72	26	2	85	15	
	$\chi^2 = 0,05; d.f. = 2; p = 0,818$			$\chi^2 = 0,05; d.f. = 1; p = 0,816$		
ССКВР	109С/Т (rs1805000)	CC	CT	TT	C	T
	Пациенты	90	10	0	95	5
	Контроль	100	0	0	100	0
		$\chi^2 = 16,62; d.f. = 2; p = 0,00005$			$\chi^2 = 16,40; d.f. = 1; p = 0,00074$	
	1550G/A (rs1805002)	GG	GA	AA	G	A
	Пациенты	75	22	3	86	14
Контроль	82	16	2	90	10	
	$\chi^2 = 1,29; d.f. = 2; p = 0,256$			$\chi^2 = 1,45; d.f. = 1; p = 0,228$		

Также в ходе анализа неравновесия по сцеплению между двумя заменами в гене *ССК* (с использованием критерия χ^2 тестировалась гипотеза о независимом наследовании маркеров) нами установлено, что замены -36С/Т и -325G/A в гене *ССК* наследуются преимущественно совместно ($\chi^2 = 41,642$, $p \leq 0,05$) [21].

Однонуклеотидные замены в гене *ССКАR*

В ходе исследования полиморфных вариантов промоторной области гена *ССКАR* обнаружены две инвариантные позиции: **(-81A/G)** и **(-128G/T)**, а также установлено достоверное увеличение частоты аллелей -81G и -128T у пациентов, страдающих паническими расстройствами, по сравнению с контролем, в выборке из Японии [22, 23]. Известно, что две эти замены наследуются преимущественно совместно [21, 22]. Полученные нами данные также свидетельствуют о повышении частоты встречаемости аллелей -81G и -128T в выборке пациентов, страдающих паническими расстройствами, по сравнению с контролем, однако после статистической обработки корреляция признана недостоверной (табл. 2).

В гене *ССКАR* обнаружена замена **984T/C**, которая располагается на границе интрона 1 и экзона 2 (изменяется пятый нуклеотид от начала экзона). Данная замена не влияет на сплайсинг, но приводит к появлению двух новых сайтов exonic splicing enhancers and exonic splicing silencer и нарушению exon-identity elements, intron-identity elements and exonic splicing regulatory sequences. Это может приводить к нарушению эффективности сплайсинга. Накоплено большое количество информации об ассоциации данной замены с развитием шизофрении [24–26], но не с паническим расстройством [27]. Частота замены 984 T/C в московской выборке пациентов с паническим расстройством сходна с таковой в контрольной выборке (табл. 2), что может свидетельствовать об отсутствии влияния данной замены на развитие заболевания.

Частоты генотипов для всех замен в гене *ССКАR* в выборках пациентов и контролей соответствуют равновесию Харди – Вайнберга ($p > 0,1$).

Однонуклеотидные замены в гене *ССКBR*

В гене рецептора холецистокинина 2-го типа (*ССКBR*) были исследованы две однонуклеотидные замены **109C/T** и **1550G/A**, располагающиеся в кодирующей части гена и приводящие к аминокислотным заменам (Leu37Phe и Val125Ile, соответственно) в последовательности рецептора [28]. Частоты полиморфных вариантов гена *ССКBR* в выборке пациентов, страдающих паническим расстройством, и контрольной выборке представлены в таблице 2. Частоты генотипов в выборках пациентов и контролей соответствуют равновесию Харди – Вайнберга для замены rs1805002 ($p > 0,1$).

Частота встречаемости замены **1550G/A** в выборке пациентов с паническими расстройствами, по сравнению с контролем, несколько повышена (табл. 2), однако после статистической обработки ассоциация признана недостоверной.

Нами показано достоверное увеличение частоты встречаемости аллеля **109T** в выборке больных по сравне-

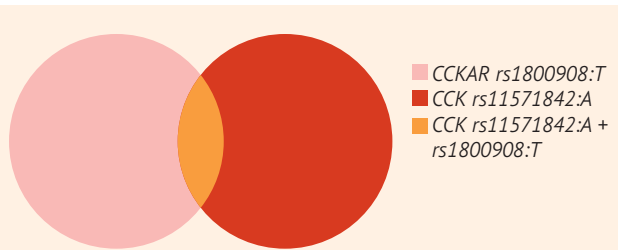
нию с контролем ($\chi^2 = 16,40$; $p = 0,00074$). Для данной замены частоты генотипов не соответствуют равновесию Харди – Вайнберга для контрольной выборки ($\chi^2 = 15,88$; $p = 0,00048$). Интересно отметить, что в контрольной выборке замены С/Т в положении 109 гена *ССКBR* найдено не было, тогда как частота этой замены в выборке больных составила 4,76% (шестеро из 63 пациентов с паническим расстройством оказались гетерозиготами). Наши результаты не позволяют говорить с уверенностью о роли аллеля Т в патогенезе панического расстройства, для этого необходимо увеличить выборку как пациентов, так и контрольной группы. Между тем в литературе не представлено работ по исследованию роли однонуклеотидной замены 109С/Т в этиологии ПР, ассоциация этой замены с развитием панического расстройства показана нами впервые. Известно, что наиболее мощным паникогенным действием обладают селективные агонисты именно $ССК_2$ - рецепторов, что позволяет предположить их ключевое положение в патологической тревожности, а генетически обусловленные изменения чувствительности этих рецепторов могут играть важную роль в генезе панического расстройства.

Рецепторы холецистокинина являются метаболитными рецепторами второго типа, их структура представляет собой семь трансмембранных α -спиралей, соединенных интра- и экстрацеллюлярными петлями. Исследуемая аминокислотная замена Leu37Phe приходится на экстрацеллюлярную петлю рецептора, участвующую в непосредственном взаимодействии с лигандом, и может оказывать влияние на эффективность работы лиганд-связывающих сайтов рецептора, что, в свою очередь, влияет на функционирование холецистокинергической системы в целом [29].

Поиск ассоциации комплексных генотипов генов *ССК*, *ССК1R* и *ССК2R* с часто повторяющимися паническими атаками

С помощью программного обеспечения APSampler 3.5.8. был проведен комплексный анализ полученных данных, целью которого являлось выявление комбинаций аллелей по семи исследованным локусам (-36С/Т *ССК*, -325G/A *ССК*, -81A/G *ССКАR*, -128G/T *ССКАR*, 984T/C *ССКАR*, 109C/T *ССКBR*, 1550G/A *ССКBR*), ассоциированных с развитием панического расстройства. Для определения достоверности выявленных ассоциаций использовался точный критерий Фишера.

В результате анализа была выявлена одна комбинация аллелей (-36Т *ССК*, -128Т *ССКАR*), достоверно чаще встречающаяся в выборке больных ПР, по сравнению с контрольной выборкой (p (Fisher's exact p-value) = 0,016, OR = 3,672, С.И. (95%) = [1,258–10,719]). Интересен тот факт, что достоверная ассоциация с ПР обнаружена нами только по локусу -128Т ($\chi^2 = 4,01$, $p = 0,045$; p (Fisher's exact p-value) = 0,0423), тогда как частота встречаемости замены -36С/Т достоверно не отличалась в группе больных ПР и контрольной группе ($\chi^2 = 0,12$, $p = 0,731$; p (Fisher's exact p-value) = 0,424). По-видимому, это может объясняться наличием эпистатического взаимодействия между рассматриваемыми генами (*ССК*, *ССКАR*). Данное взаимодействие схематически отображено в виде диаграммы Венна на рисунке.



■ CCKAR rs1800908:T
■ CCK rs11571842:A
■ CCK rs11571842:A + rs1800908:T

Схематическое отображение эпистатического взаимодействия генов CCK и CCKAR. В виде кружков изображены аллели генов CCK и CCKAR, в виде пересечения кружков – комбинация этих аллелей (обозначения на рисунке). Интенсивность окраски кружков и их пересечения пропорциональна значениям Fisher's exact p-value ($p = 0,424$ для аллеля -36T CCK, $p = 0,042$ для аллеля -128T CCKAR, $p = 0,016$ для комбинации аллелей -36T CCK и -128T CCKAR).

Таким образом, полученные данные свидетельствуют о значительно более высоком уровне ассоциации комбинации аллелей -36T CCK, -128T CCKAR с развитием панического расстройства по сравнению с вкладом каждой из этих однонуклеотидных замен по отдельности.

ЗАКЛЮЧЕНИЕ

Таким образом, полученные нами данные подтверждают возможный вклад полиморфизма генов холецистокинергической системы в развитии панического расстройства. Нами обнаружено достоверное увеличение частоты встречаемости однонуклеотидной замены 109C/T в гене CCKBR, а также отмечена тенденция к увеличению частоты встречаемости замен -81A/G и -128G/T в гене CCKAR и замены 1550G/A в гене CCKBR (статистически недостоверно) в выборке пациентов, страдающих паническими расстройствами, по сравнению с контролем. В целом эти данные хорошо согласуются с результатами, полученными ранее в различных странах мира. Результаты анализа комплексных гаплотипов, ассоциированных с заболеванием, позволили установить роль комбинации аллелей -36T CCK, -128T CCKAR с развитием панического расстройства.



Конфликт интересов: авторы заявляют об отсутствии конфликта интересов в ходе написания данной статьи.

ЛИТЕРАТУРА

- Memon MA. (2018, Mar. 21). Panic Disorder [Online]. Available: <http://emedicine.medscape.com/article/287913-overview>.
- Nutt DJ. Care of depressed patients with anxiety symptoms. *J Clin Psychiatry*, 1999, 60(17): 23–27.
- Eaton WW, Kessler RC, Wittchen HU and Magee WJ. Panic and panic disorder in the United States. *Am J Psychiatry*, 1994, 151(3): 413–420.
- Hettema JM, Neale MC and Kendler KS. A review and meta-analysis of the genetic epidemiology of anxiety disorders. *Am J Psychiatry*, 2001b, 158(10): 1568–1578.
- Crowe RR, Noyes R, Pauls DL and Slymen D. A family study of panic disorder. *Arch Gen Psychiatry*, 1983, 40(10): 1065–1069.
- Goldstein RB, Wickramaratne PJ, Horwath E and Weissman MM. Familial aggregation and phenomenology of 'early-onset (at or before age 20 years) panic disorder. *Arch Gen Psychiatry*, 1997, 54(3): 271–278.
- Hettema JM, Prescott CA, Kendler K.S. A population-based twin study of generalized anxiety disorder in men and women. *J Nerv Ment Dis*, 2001, 189(7): 413–20.
- Rehfeld JF, Van Solinge WW. Co-transcription of the gastrin and cholecystokinin genes with selective translation of gastrin mRNA in a human gastric carcinoma cell line. *FEBS Letters*, 1992, 309: 47–50.
- De Montigny C. Cholecystokinin tetrapeptide induces panic-like attacks in healthy volunteers. *Arch Gen Psychiatry*, 1989, 46: 511–517.
- Bradwejn J, Koszycki D. Cholecystokinin and panic disorder: past and future clinical research strategies. *Scand J Clin Lab Invest Suppl*, 2001, 234: 19–27.
- Ашмарин И.П., Данилова Р.А., Рудько О.И., Обухова М.Ф., Андреева Л.А. Долговременное действие пептидных регуляторов, отложенные и инверсные эффекты холецистокинина-4 и -3. *Медицинский академический журнал*, 2004, 4(1): 4–13. / Ashmarin IP, Danilova RA, Rudko OI, Obukhova MF, Andreeva LA. Long-term action of peptide regulators, delayed and inverse effects of cholecystokinin-4 and -3. *Meditsinskiy Akademicheskij Zhurnal*, 2004, 4 (1): 4–13.
- Bradwejn J, Koszycki D, Couetoux du Tertre A, van Megen H, den Boer J and Westenberg H. The panicogenic effects of cholecystokinin-tetrapeptide are antagonized by L-365,260, a central cholecystokinin receptor antagonist, in patients with panic disorder. *Arch Gen Psychiatry*, 1994, 51: 486–493.
- Shlik J, Vasar E and Bradwejn J. Cholecystokinin and psychiatric disorders: Role in aetiology and potential of receptor antagonists in therapy. *CNS Drugs*, 1997, 8: 134–152.
- Favorov AV, Andreevskiy TV, Sudomoina MA, Favorova OO, Parmigiani G, Ochs MF. A Markov chain Monte Carlo technique for identification of combinations of allelic variants underlying complex diseases in humans. *Genetics*, 2005, 171(4): 2113–2121.
- Hansen TO. Cholecystokinin gene transcription: promoter elements, transcription factors and signalling pathways. *Peptides*, 2001, 22: 1201–1211.
- Kadonaga JT, Briggs MR, Bell SP, Tjian R. Purification and biochemical characterization of the promoter-specific transcription factor, Sp1. *Science*, 1986, 234(4772): 47–52.
- Wang Z, Valdes J, Noyes R, Zoega T and Crowe RR. Possible association of a cholecystokinin promoter polymorphism (CCK-36CT) with panic disorder. *Am J Med Genet*, 1998, 81: 228–234.
- Hamilton SP, Slager SL, Helleby L, Heiman GA, Klein DF, Hodge SE, Wiessman MM, Fyer AJ, Knowles JA. No association or linkage between polymorphisms in the genes encoding cholecystokinin and the cholecystokinin B receptor and panic disorder. *Molecular Psychiatry*, 2001, 6: 59–65.
- Hosing VG, Schimacher A, Kuhlenbaumer G, Freitag C, Sand P, Schlesiger C, Jacob C, Fritze J, Franke P, Rietchel M, Garritsen H, Nothen MM, Fimmers R, Stogbauer F, Deckert J. Cholecystokinin and cholecystokinin B receptor gene polymorphisms in panic disorder. *J Neural Trasm Suppl*, 2004, 68: 147–56.
- Koefoed P, Woldbye DP, Hansen TO, Hansen ES, Knudsen GM, Bolwig TG, Rehfeld JF. Gene variations in the cholecystokinin system in patients with panic disorder. *Psychiatr Genet*, 2010, 20(2): 59–64.
- Коробейникова Л.А., Климов Е.А. Полиморфизм генов CCK, CCKAR и CCKBR у жителей Москвы. *Медицинская генетика*, 2010, 9(4): 40–43. / Korobeinikova LA, Klimov EA. Polymorphism of CCK, CCKAR and CCKBR genes in Moscow residents. *Meditsinskaya Genetika*, 2010, 9 (4): 40–43.
- Miyasaka K, Yoshida Y, Matsushita S, Higuchi S, Shirakawa O, Shimokata H, Funakoshi A. Association of cholecystokinin-A receptor gene polymorphisms and panic disorder in Japanese. *Am. J. Med. Genetics*, 2004, 127B: 78–80.
- Miyasaka K, Takigushi S, Funakoshi A. Cholecystokinin 1(A) receptor polymorphisms. *Current Topics in Medical Chemistry*, 2007, 7: 1205–1210.
- Koefoed P, Hansen TV, Woldbye DP, Werge T, Mors O, Hansen T, Jakobsen KD, Nordentoft M, Wang A, Bolwin TG, Rehfeld GF. An intron 1 polymorphism in the cholecystokinin-A receptor gene associated with schizophrenia in males. *Acta Psychiatr Scand*, 2009, 120: 281–287.
- Tachikawa H, Harada S, Kawanishi Y, Okubo T, Suzuki T. Linked polymorphisms (-333G>T and -286A>G) in the promoter region of the CCK-A receptor gene may be associated with schizophrenia. *Psychiatry Res*, 2001, 103(2–3): 147–55.
- Wei J, Hemmings GP. The CCK-A receptor gene possibly associated with auditory hallucinations in schizophrenia. *Eur. Psychiatry*, 1999, 14: 67–70.
- Ise K, Akiyoshi J, Horinouchi Y, Tsutsumi T, Isogava K, Nagayva H. Association between the CCK-A receptor gene and panic disorder. *Am J Med Genet B Neuropsychiatr Genet*, 2003, 118(1): 29–31.
- Tachikawa H, Harada S, Kawanishi Y, Okubo T, Shiraishi H. Novel polymorphism in the promoter and coding regions of the human cholecystokinin B receptor gene: an association analysis with schizophrenia. *Am J Med Genet*, 1999, 8896: 700–4.
- Noble F, Wang S, Crawley JN, Bradwejn J, Seroogy KB, Hamon M, Roques BP. International Union of Pharmacology. XXL. Structure, distribution, and functions of cholecystokinin receptors. *Pharmacol. Rev.*, 1999, 51: 745–781.