

# КЛІНІКО-БІОЛОГІЧНІ АСПЕКТИ ОСОБИСТІСНИХ РОЗЛАДІВ

УДК 616.895.7:575.1

© В. М. Помогайбо, О. І. Березан, А. В. Петрушов, 2022

[orcid.org/0000-0002-9828-2565](https://orcid.org/0000-0002-9828-2565)

[orcid.org/0000-0002-4959-3594](https://orcid.org/0000-0002-4959-3594)

[orcid.org/0000-0002-1269-2978](https://orcid.org/0000-0002-1269-2978)

<https://doi.org/10.33989/2226-4078.2022.1.252067>

## **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 ПАРАНОЇДНОГО РОЗЛАДУ ОСОБИСТОСТІ

*Параноїдний розлад особистості (ПРО) характеризується настійною підозрілістю і недовірою до людей, оцінкою дій людей як навмисно принижуючих або загрозливих. Поширеність розладу становить 2,3-4,4% і частіше діагностується у чоловіків, а успадковуваність варіює від 28% до 66%. На цей час різними авторами описано 16 генів, пов'язаних із розвитком ПРО: SLC6A4, COMT, SACSNA1C, NOS1AP, DYNC111 та 11 генів мітохондріального комплексу I. Розвиток ПРО за наявності відповідних генетичних чинників можуть спровокувати певні умови навколишнього середовища. Виявлено можливість прогнозувати ПРО на основі наявності поліморфізмів гена NOS1AP та жорстокого поводження у дитинстві. Перегляд доступних наукових джерел стосовно генетики ПРО свідчить, що дослідження цієї проблеми перебуває в*

*початковому стані. Необхідно розширити та поглибити ці дослідження на основі найсучасніших молекулярно-генетичних методик, однією з яких є технологія дослідження загальногеномних асоціацій.*

**Ключові слова:** *параноїдний розлад особистості, параноїдне мислення, спадкова схильність, гени, одонуклеотидні поліморфізми, чинники навколишнього середовища.*

**Постановка проблеми.** Параноїдний розлад особистості (ПРО; paranoid personality disorder, PPD) чи просто параноя характеризується такими провідними ознаками: надмірна чутливість до невдач і відмов; схильність наполегливо терпіти навіть незначні образи і травми, відмовляючись пробачити їх; підозрілість і перекручування фактів, тлумачення дружніх або нейтральних дій інших людей як ворожих або презирливих; невинуваті підозри сексуальної невірності партнера; необґрунтована заклопотаність уявною конспірологічністю подій як стосовно самого себе, так і в усьому світі; відчуття власної зазвичай перебільшеної значущості; безпідставне войовниче відстоювання своїх особистих прав (World Health Organization, 2019). Окремою хворобою параноя була виділена німецьким психіатром Е. Крепеліном (1856–1926), який започаткував класифікацію психічних розладів (Millon et al., 2004: 435-476). Термін «параноя» у перекладі з давньогрецької мови буквально означає «божевільня» і використовується у медичній літературі вже понад дві тисячі років.

За різними джерелами поширеність ПРО на основі опитування становить 2,3-4,4% (American Psychiatric Association, 2013: 649-652). Однак, так зване параноїдне мислення поширене значно більше і наявне у близько 15% осіб генеральної сукупності (Freeman, 2007).

Перші ознаки ПРО можуть з'явитися у дитинстві та підлітковому віці і полягати в самотності, поганих стосунках з однолітками, соціальній тривожності, низькою шкільною успішністю, надмірною чутливістю, ексцентричними чи фантастичними думками та мовою. Цей розлад частіше діагностується у чоловіків (American Psychiatric Association, 2013: 649-652).

За деяких життєвих обставин певна поведінка може бути сприйнята як параноїдальна. Члени меншин, іммігранти,

політичні та економічні біженці або особи різного етнічного походження можуть проявляти застережну або захисну поведінку у випадку незнайомої ситуації (наприклад, мовні бар'єри чи незнання правил і норм) або у відповідь на нехтування чи байдужість суспільства більшості. У свою чергу, така поведінка може викликати гнів і розчарування у тих, хто має справу з цими людьми, створюючи таким чином хибне коло взаємної недовіри, яку не слід сприймати як ПРО. Крім того, деякі етнічні групи мають культурну поведінку, яку можна помилково трактувати як параноїдальну (American Psychiatric Association, 2013: 649-652).

Ця публікація продовжує нашу серію оглядів із генетики ментальних і поведінкових розладів людини (Помогайбо та ін., 2017, 2018a, 2018b, 2018c, 2019a, 2019b, 2020a, 2020b, 2021a, 2021b).

**Мета статті** полягає в теоретичному аналізі результатів сучасних досліджень генетичних механізмів параноїдального розладу особистості.

**Аналіз основних досліджень та публікацій.** Перш за все, варто зауважити, що наукових досліджень ПРО, порівняно з дослідженнями інших ментальних розладів, всього кілька через те, що цей розлад звичайно тісно пов'язаний з іншими розладами особистості, переважно з тривожним (унікальним) розладом особистості та шизотиповим розладом особистості (MalaCards, 2021). Внаслідок цього дослідження ознак ПРО, як показує огляд наукових публікацій, здійснюється переважно на основі вибірок розладів особистості, тісно пов'язаних із ПРО.

ПРО відноситься до захворювань із спадковою схильністю, у розвитку яких беруть участь як генетичні, так і середовищні чинники. Його успадкованість за результатами досліджень близнят варіює від 28% (Torgersen et al., 2000) до 66% (Kendler, 2007). Помічено, що ПРО частіше зустрічається у родичів пробандів із шизофренією та маячним розладом переслідування (American Psychiatric Association, 2013: 649-652). Крім того, деякі соціальні дослідження показали, що ПРО значною мірою пов'язаний із низькою якістю життя (Cramer et al., 2006).

Молекулярно-генетичні дослідження ПРО були започатковані лише на початку нинішньому столітті. Перший ген, поліморфний варіант якого причетний до розвитку

параноїдальних ознак, був виявлений групою російських дослідників Наукового центру психічного здоров'я РАМН на вибірках пацієнтів із афективним розладом (114 осіб) і розладом шизофренічного спектру (110) з використанням контрольної групи (124 особи) (Golimbetetal., 2003). Для секвенування ДНК гена були використані зразки крові осіб, задіяних у експерименті. Це був ген *SLC6A4*, який локалізований у довгому плечі 17-ої хромосоми (17q11.2) і кодує зворотний транспортер нейротрансмітера серотоніну (Gene Cards, 2021). Промотор (регуляторний регіон) цього гена 5-HTTLPR може мати інсерцію (вставку) чи делецію (втрату) фрагмента розміром 44bp. Інсерція спричинює довгий алель (long, L), а делеція – короткий (short, S). Генотип алелів S/S знижує експресію гена *SLC6A4* і може звести до мінімуму вираження параноїдальних ознак. Поліморфізми промотора 5-HTTLPR також причетні до понад 90 захворювань, серед яких домінують розлади особистості (Mala Cards, 2021).

Добре відома регуляторна роль нейротрансмітера дофаміну у функціонуванні головного мозку (Nieoullon&Coquerel, 2003). У метаболізмі дофаміну активну участь бере продукт гена *COMT*, локалізованого в довгому плечі 22-ої хромосоми (22q11.21) (GeneCards, 2021). Високий рівень експресії гена *COMT* призводить до зменшення активності дофаміну і навпаки. Заміна гуаніну (G) на аденін (A) в кодоні 158 цього гена призводить до заміщення амінокислоти валіну (val) на метіонін (met), що і забезпечує підвищення активності гена *COMT* у 3-4 рази і, як наслідок, веде до зниження експресії дофаміну в префронтальній корі. У свою чергу, такий дефіцит дофаміну спричинює зниження когнітивних функцій та виникнення параноїдальних симптомів, характерних для розладів особистості. Це було показано грецькими науковцями на вибірці 2130 молодих чоловіків у віці 18-24 років, забракованих під час медогляду для служби у ВПС Греції внаслідок наявності у них ознак психічних відхилень та залежності від наркотичних речовин (Smyrnisetal, 2007). Поліморфізми гена *COMT* причетні не лише до розладів особистості, а й до різноманітних форм наркоманійної залежності та низки онкохвороб. Загальна кількість цих патологій сягає майже 280 (Mala Cards, 2021).

Особливу увагу дослідників генетики ментальних розладів привертає ген *SACNA1C*, локалізований в короткому плечі 12-ої хромосоми (12p13.33), продукт якого експресується у головному мозкові та відіграє важливу роль у розвитку дендритів, життєздатності нейронів, пластичності синапсів, формуванні пам'яті, навчанні та поведінці (GeneCards, 2021). Він причетний до понад 130 різноманітних захворювань, серед яких значна частина ментальних розладів і хвороб серця (MalaCards, 2021). На вибірці 530 молодих чоловіків показано, що однонуклеотидний поліморфізм (ОНП) rs1006737, розташований в третьому інтроні гена *SACNA1C*, пов'язаний із ПРО, шизофренією, шизотиповим розладом особистості, великим депресивним розладом та біполярним розладом (Roussosetal., 2011; Roussosetal., 2013).

У сфері вивчення генетичних і молекулярних механізмів ПРО надзвичайно продуктивним є дослідження команди науковців Тегеранського університету, яке було спрямоване на оцінку ролі мітохондріального комплексу I та клітинних біоенергетичних шляхів в етіології та особливостях перебігу ПРО та шизофренії (Haghighatfardetal., 2018). Мітохондріальний комплекс I знаходиться на внутрішній мембрані мітохондрій, містить велику кількість ферментів і відіграє провідну роль у процесах клітинного дихання.

Вміст мРНК хромосомних і мітохондріальних генів, які кодують субодиниці мітохондріального комплексу I (44 гени), у процесі дослідження оцінювали в крові 340 пацієнтів із ПРО та 528 психічно здорових осіб за допомогою метода полімеразної ланцюгової реакції (ПЛР). Були виявлені значущі зміни експресії 11 генів у пацієнтів з ПРО порівняно з контрольною вибіркою. При цьому експресія генів *NDUFS1* (2q33.3), *NDUFV1* (11q13.2), *NDUFV2* (18p11.22), *NDUFB5* (3q26.33), *NDUFB9* (8q24.13), *NDUFA13* (19p13.11), *NDUFA8* (9q33.2) та *NDUFA5* (7q31.32) була підвищена, а генів *NDUFB11* (Xp11.3), *NDUFS7* (19p13.3) та *NDUFS8* (11q13.2) знижена. Особливо високою була експресія гена *NDUFS1*, поліморфізми якого також причетні до 90 захворювань, серед яких, крім декількох ментальних розладів (ПРО, шизофренія, біполярний розлад тощо) та безпліддя, значна частина злоякісних пухлин різних органів (MalaCards, 2021). Цікаво, що жоден із семи мітохондріальних генів,

причетних до мітохондріального комплексу I, не продемонстрував змін у експресії, що зменшує роль материнського організму в успадкуванні ПРО та шизофренії. Результати дослідження показали, що ген *NDUFS1* може бути специфічним маркером для ПРО.

Певні умови навколишнього середовища за наявності відповідних генетичних чинників можуть спровокувати розвиток ПРО. Нещодавно китайські дослідники на вибірці обсягом 423 ув'язнених жорстоких злочинців виявили можливість прогнозувати ПРО на основі наявності поліморфізмів гена *NOS1AP* та жорстокого поведження у дитинстві (Wangetal., 2020). Ген *NOS1AP* локалізований у довгому плечі 1-ої хромосоми (1q23.3). Протеїн, кодований цим геном, бере участь у функціонуванні синапсів головного мозку (GeneCards, 2021). Найбільша його концентрація виявлена в корі та довгастому мозкові, найменша – в гіпокампі. Було виявлено 4 одонуклеотидні поліморфізми (ОНП): rs4145621, rs3751284, rs348624 та rs6680461 гена *NOS1AP* (Wangetal., 2020). ОНП rs4145621 та rs6680461 локалізовані в інtronі 3 гена, rs3751284 – в екзоні 6, rs348624 – в екзоні 9 (Kremeyeretal., 2009). Учасники дослідження оцінювалися за соціальним станом, рівнем насилля в дитинстві та наявністю ознак ПРО, після чого їх розділили на дві групи – з ознаками ПРО та без них. Регресивний аналіз показав, що емоційне насилля та ОНП rs348624 і rs4145621 достовірно прогнозують ПРО ( $p < 0.05$ ). Виявлено також значний взаємозв'язок між насиллям в дитинстві та ОНПами rs3751284 і rs6680461 гена *NOS1AP*. Особи, що мали алель rs3751284 С (цитозин), виявляли ознаки ПРО, коли в дитинстві зазнавали вищих рівнів емоційної байдужості ( $P < 0,05$ ), а особи з алелем rs6680461 G (гуанін) виявляли ознаки ПРО, коли зазнавали вищих рівнів емоційного, фізичного та сексуального насильства ( $p < 0,01$ ). Ген *NOS1AP* вважається причетним також до 40 різних захворювань, серед яких шизофренія, депресія, біполярний розлад, розлад аутистичного спектру, хвороби серця тощо (Mala Cards, 2021).

Варто уваги також повідомлення науковців із Гондурасу (Ramos-Zaldívaretal., 2016), у якому показано причетність до ПРО гена *DYNC11L*. У хворого з численними порушеннями розвитку скелету, двосторонніми паховими грижами, вадами

серця, глухотою та ПРО було виявлено делецію значного регіону в довгому плечі 7-ої хромосоми (7q21.3), де локалізований ген *DYNC111*. Протеїн, кодований цим геном, експресується в компонентах цитоплазматичного комплексу та в хромосомах, бере участь у транспорті речовин всередині клітин і альтернативному сплайсингу (Gene Cards, 2021). Ген *DYNC111*, окрім ПРО, причетний до 20 захворювань, серед яких загальний розлад особистості, синдром розумової відсталості, хвороба Альцгеймера, нейросенсорна глухота, рак шлунку, розщеплення кистей та стоп тощо (MalaCards, 2021).

Окрім 16-и описаних вище генів, варіанти яких достовірно причетні до ПРО, різними авторами у процесі дослідження інших ментальних розладів, переважно шизофренії, було виявлено ще принаймні 8 генів, які ймовірно можуть бути пов'язані з ПРО (MalaCards, 2021).

**Висновки та перспективи подальших розвідок.** Перегляд доступних наукових джерел стосовно генетики ПРО свідчить, що дослідження цієї проблеми перебуває в початковому стані. Необхідно розширити та поглибити ці дослідження на основі найсучасніших молекулярно-генетичних методик, однією з яких є технологія дослідження загальногеномних асоціацій (Dehghan, 2018), яка успішно використовується при вивченні генетичних механізмів таких ментальних розладів, як біполярний розлад (Помогайбо та ін., 2018с), шизофренія (Помогайбо та ін., 2019а), великий депресивний розлад (Помогайбо та ін., 2019b) тощо. Ця технологія дає змогу не лише виявляти кандидатні гени, а й визначати характер мутацій, що спричинюють спадкову хворобу (Dehghan, 2018). Такими мутаціями можуть бути однонуклеотидні поліморфізми, дрібні інсерції/делеції та зміни кількості копій. До того ж, вони можуть бути розташовані не лише в межах генів (в екзонах та інтронах), а й в міжгенних ділянках ДНК. На експресію гена можуть впливати не лише мутації в межах його екзонів, а й мутації в межах його інтронів та міжгенних ділянок ДНК.

*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*. 2018а. № 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*. 2018б. № 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*. 2018с. № 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*. 2019а. № 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*. 2019б. № 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*. 2020а. № 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*. 2020б. № 2(18). С. 280–291. doi: 10.33989/2226-4078.2020.2.211928.
- Помогайбо В. М., Березан О. І., Петрушов А. В. Генетика обсесивно-компульсивного розладу. *Психологія і особистість*. 2021а. № 1(19). С. 270–280. doi: 10.33989/2226-4078.2021.1.227328.
- Помогайбо В. М., Березан О. І., Петрушов А. В. Генетика фобічних розладів. *Психологія і особистість*. 2021б. № 2(20). С. 245–256. doi: 10.33989/2226-4078.2021.2.239990.
- A novel description of a syndrome consisting of 7q21.3 deletion including DYNC11I with preserved DLX5/6 without ectrodactyly: a case report / H. M. Ramos-Zaldívar, D. G. Martínez-Irías, N. A. Espinoza-Moreno et al. *J. Med. CaseRep*. 2016. Vol. 10. P. 156. doi: 10.1186/s13256-016-0921-8.



- A twin study of personality disorders / Torgersen, S., Lygren, S., Øien, P. A. et al. *Compr. Psychiatry*. 2000. Vol. 41(6). P. 416–425. doi: 10.1053/comp.2000.16560
- American Psychiatric Association. Diagnostic and statistical manual of mental disorders (DSM-5). 5th ed. Washington: AmericanPsychiatricAssociation, 2013. 990 p.
- CACNA1C as a risk factor for schizotypal personality disorder and schizotypy in healthy individuals / P. Roussos, P. Bitsios, S. G. Giakoumaki et al. *Psychiatry Res*. 2013. Vol. 206(1). P. 122–123. doi: 10.1016/j.psychres.2012.08.039.
- Cramer V., Torgersen S. Kringlen E. Personality disorders and quality of life. A population study. *Compr Psychiatry*. 2006. Vol. 47(3). P. 178–184. doi: 10.1016/j.comppsy.2005.06.002.
- Dehghan A. Genome-wide association studies. *Methods Mol. Biol*. 2018. Vol. 1793. P. 37–49. doi: 10.1007/978-1-4939-7868-7\_4.
- Effect of schizotypy on cognitive performance and its tuning by COMT val158met genotype variations in a large population of young men / N. Smyrnis, D. Avramopoulos, I. Evdokimidis et al. *Biol. Psychiatr*. 2007. Vol. 61(7). P. 845–853. doi: 10.1016/j.biopsych.2006.07.019.
- Effects of interaction of NOS1AP gene polymorphisms and childhood abuse on paranoid personality disorder features among male violent offenders in China / Q. Wang, G. Liu, J. Li et al. *Journal of Psychiatric Research*. 2020. Vol. 130. P. 180–186. doi: 10.1016/j.jpsychires.2020.07.026.
- Evidence for a role of the NOS1AP (CAPON) gene in schizophrenia and its clinical dimensions: An association study in a South American population isolate / B. Kremeyer, J. Garcia, H. Kumpulainen et al. *Human Heredity*. 2009. Vol. 67(3). P. 163–173. doi: 10.1159/000181154.
- Freeman D. Suspicious minds: The psychology of persecutory delusions. *Clinical Psychology Review*. 2007. Vol. 27. P. 425–457. doi: 10.1016/j.cpr.2006.10.004.
- Gene Cards. The human gene database. 2021. URL: <https://www.genecards.org/>.
- Gene expression study of mitochondrial complex I in schizophrenia and paranoid personality disorder / A. Haghightafard, S. Andalib, M. A. Fashodi et al. *The World Journal of Biological Psychiatry*. 2018. Vol. 19 (sup 3). P. 133–146. doi: 10.1080/15622975.2017.1282171
- MalaCards. The human disease database. 2021. URL: <https://www.malacards.org/>.

- Nieoullon A., Coquerel A. Dopamine: a key regulator to adapt action, emotion, motivation and cognition. *Curr. Opin. Neurol.* 2003. Vol. 16 (sup.2). P. 3–9.
- Personality disorders in modern life / T. Millon, S. Grossman, C. Millon et al. 2nd ed. Hoboken : Wiley, 2004. 627 p.
- Serotonin transporter gene polymorphism and schizoid personality traits in patients with psychosis and psychiatrically well subjects / V. E. Golimbet, M. V. Alfimova, T. Shcherbatikh et al. *The World Journal of Biological Psychiatry*, 2003. Vol. 4(1). P. 25–29. doi: 10.3109/15622970309167907.
- The CACNA1C and ANK3 risk alleles impact on affective personality traits and startle reactivity but not on cognition or gating in healthy males / P. Roussos, S. G. Giakoumaki, A. Georgakopoulos et al. *Bipolar Disorders*. 2011. Vol. 13(3). P. 250–259. doi: 10.1111/j.1399-5618.2011.00924.x.
- The heritability of cluster A personality disorders assessed by both personal interview and questionnaire / K. S. Kendler, J. Myers, S. Torgersen et al. *Psychological Medicine*. 2007. Vol. 37 (5). P. 655–665. doi: 10.1017/S0033291706009755.
- World Health Organization. International Statistical Classification of Diseases and Related Health Problems 10<sup>th</sup> Revision (ICD-10). 2019. Retrieved from <https://icd.who.int/browse10/2019/en#/F60-F69>

### References

- American Psychiatric Association. (2013). *Diagnostic and statistical manual of mental disorders (DSM-5)*. (5th ed.). Washington: AmericanPsychiatricAssociation.
- Cramer, V., Torgersen, S. & Kringlen, E. (2006). Personality disorders and quality of life. A population study. *Compr Psychiatry*, 47(3), 178-184. doi: 10.1016/j.comppsy.2005.06.002.
- Dehghan, A. (2018). Genome-wide association studies. *Methods Mol. Biol.* 1793: 37-49. doi: 10.1007/978-1-4939-7868-7\_4.
- Freeman, D. (2007). Suspicious minds: The psychology of persecutory delusions. *Clinical Psychology Review*. 27: 425-457. doi: 10.1016/j.cpr.2006.10.004.
- Gene Cards (2021). *The human gene database*. Retrieved from <https://www.genecards.org/>.
- Golimbet, V. E., Alfimova, M. V., Shcherbatikh, T., Kaleda, V.G., Abramova, L. I. & Rogaev, E. I. (2003). Serotonin transporter gene polymorphism and schizoid personality traits in patients with psychosis and psychiatrically well subjects. *The World Journal of*

- Biological Psychiatry*, 4(1), 25-29. doi: 10.3109/15622970309167907.
- Haghighatfard, A., Andalib, S., Faskhodi, M. A., ... Ghadimi, Z. (2018). Gene expression study of mitochondrial complex I in schizophrenia and paranoid personality disorder. *The World Journal of Biological Psychiatry*, 19 (sup 3), 133-146. doi: 10.1080/15622975.2017.1282171
- Kendler, K. S., Myers, J., Torgersen, S. Et al. (2007). The heritability of cluster A personality disorders assessed by both personal interview and questionnaire. *Psychological Medicine*, 37(5), 655-665. doi: 10.1017/S0033291706009755.
- Kremeyer, B., Garcna, J., Kumläinen, H., ... & Ruiz-Linares, A. (2009). Evidence for a role of the NOS1AP (CAPON) gene in schizophrenia and its clinical dimensions: An association study in a South American population isolate. *Human Heredity*, 67(3), 163-173. doi: 10.1159/000181154.
- MalaCards. (2021). *The human disease database*. Retrieved from <https://www.malacards.org/>.
- Millon, T., Grossman, S., Millon, C., Meagher, S., & Ramnath, R. (2004). *Personality disorders in modern life*. 2nd ed. Hoboken: Wiley.
- Nieoullon, A. & Coquerel, A. (2003). Dopamine: a key regulator to adapt action, emotion, motivation and cognition. *Curr. Opin. Neurol*, 16(sup.2), 3-9.
- Pomohaibo V. M., Berezan, O. I., & Petrushov, A. V. (2018c). Henetyka bipoliarnoho rozladu [Genetics of bipolar disorder]. *Visnyk problem biologii i medytsyny [Bulletin of problems biology and medicine]*, 2(147), 62-65. doi: 10.29254/2077-4214-2018-4-2-147-62-65 [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. doi: 10.5281/zenodo.1170324 [in Ukrainian].
- Pomohaibo, V. M., Berezan, O. I., & Petrushov, A. V. (2018b). Henetyka spetsyfichnoho rozladu navchannia [Genetics of specific learning disorder]. *Psykhologhiia i osobystist [Psychology and personality]*, 2(14), 197-207. doi: 10.5281/zenodo.1342361 [in Ukrainian].
- Pomohaibo, V. M., Berezan, O. I., & Petrushov, A. V. (2019a). Shyzofreniia: poshuky henetychnykh faktoriv ryzyku [Schizophrenia: The search for genetic risk factors]. *Psykhologhiia i osobystist [Psychology and personality]*, 1(15), 241-252. doi:10.5281/zenodo.2560068 [in Ukrainian].

- Pomohaibo, V. M., Berezan, O. I., & Petrushov, A. V. (2021a). Henetyka obsesyvno-kompulsyvnoho rozladu [Genetics of obsessive-compulsivedisorder]. *Psykhologhiia i osobystist [Psychology and personality]*, 1(19), 270-280. doi: 10.33989/2226-4078.2021.1.227328. [in Ukrainian].
- Pomohaibo, V. M., Berezan, O. I., & Petrushov, A. V. (2021b). Henetyka fobichnykh rozladiv. *Psykhologhiia i osobystist [Psychology and personality]*, 2(20), 245-256. doi: 10.33989/2226-4078.2021.2.239990.
- 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. (2019b). Henetyka velykoho depresyvnoho rozladu [Genetics of major depressive disorder]. *Visnyk problem biolohii i medytsyny [Bulletin of problems biology and medicine]*, 2(149), 40-45. doi:10.29254/2077-4214-2019-1-2-149-40-45 [in Ukrainian].
- Pomohaibo, V. M., Berezan, O. I., & Petrushov, A. V. (2020a). Henetyka intelektualnoi nedostatnosti [Genetics of intellectual disability]. *Psykhologhiia i osobystist [Psychology and personality]*, 1(17), 212-223. doi: 10.33989/2226-4078.2020.1.195251 [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), 212-223. doi: 10.33989/2226-4078.2020.1.195251. [in Ukrainian].
- Ramos-Zaldivar, H.M., Martínez-Irías, D.G., Espinoza-Moreno, N.A., ... & Herrera-Paz, E.F. (2016). A novel description of a syndrome consisting of 7q21.3 deletion including DYNC111 with preserved DLX5/6 without ectrodactyly: a case report. *J. Med. CaseRep*, 10, 156. doi: 10.1186/s13256-016-0921-8.
- Roussos, P., Bitsios, P., Giakoumaki, S.G., ... Siever, L.J. (2013). CACNA1C as a risk factor for schizotypal personality disorder and schizotypy in healthy individuals. *Psychiatry Res.*, 206(1), 122-123. doi: 10.1016/j.psychres.2012.08.039.
- Roussos, P., Giakoumaki, S. G., Georgakopoulos, A., Robakis, N.K. & Bitsios, P. (2011). The CACNA1C and ANK3 risk alleles impact on affective personality traits and startle reactivity but not on cognition or gating in healthy males. *Bipolar Disorders*, 13(3), 250-259. doi: 10.1111/j.1399-5618.2011.00924.x.

- Smyrnis, N., Avramopoulos, D., Evdokimidis, I., Stefanis, C.N., Tsekou, H. & Stefanis, N.C. (2007). Effect of schizotypy on cognitive performance and its tuning by COMT val158met genotype variations in a large population of young men. *Biol. Psychiatry*, 61(7), 845-853. doi: 10.1016/j.biopsych.2006.07.019.
- Torgersen, S., Lygren, S., Øien, P. A. et al. (2000). A twin study of personality disorders. *Compr. Psychiatry*, 41(6), 416-425. doi: 10.1053/comp.2000.16560
- Wang, Q., Liu, G., Li, J., Zhang, M., ... Zhang, N. (2020). Effects of interaction of NOS1AP gene polymorphisms and childhood abuse on paranoid personality disorder features among male violent offenders in China. *Journal of Psychiatric Research*, 130, 180-186. doi: 10.1016/j.jpsychires.2020.07.026.
- World Health Organization. (2019). *International Statistical Classification of Diseases and Related Health Problems 10<sup>th</sup> Revision (ICD-10)*. Retrieved from <https://icd.who.int/browse10/2019/en#/F60-F69>

**V. Pomohaibo, O. Berezan, A. Petrushov**

#### **GENETICS OF PARANOID PERSONALITY DISORDER**

*Paranoid personality disorder (PPD) is characterized by the following leading features: excessive sensitivity to failures and refusals; inclination to persistently endure even minor insults and injuries or slights, refusing to forgive them; suspicion and distortion of facts, interpretation of friendly or neutral actions of other people as hostile or contemptuous; unjustified suspicions of sexual infidelity of a partner; unfounded concern about the imaginary conspiracy of events both in relation to himself and around the world; feeling of one's own usually exaggerated significance; unfounded militant defense of their personal rights. The prevalence of PPD is 2.3-4.4% and is more often diagnosed in men. Heritability of PPD varies from 28% to 66%.*

*By now various authors have described 16 genes associated with the development of PPD: SLC6A4, COMT, CACNA1C, NOS1AP, DYNC111 and 11 genes of mitochondrial complex 1. The SLC6A4 gene (17q11.2) encodes a reverse serotonin transporter. A slight deletion in the promoter of this gene reduces its activity and can minimize the expression of paranoid traits. The product of the COMT gene (22q11.21) is actively involved in dopamine metabolism. A G-to-A transition at codon 158 of this gene increases its activity by 3-4 times and, as a consequence, decreases dopamine expression in the prefrontal cortex, which causes paranoid symptoms of personality disorders. The CACNA1C gene (12p13.33) encodes a protein that plays an important role in the formation and activity of brain neurons. The single nucleotide polymorphism rs1006737, located in the 3<sup>rd</sup> intron of*

*this gene, is associated with PPD, schizophrenia, schizotypal personality disorder, major depressive disorder and bipolar disorder.*

*Mitochondrial complex I and cellular bioenergetic pathways play a significant role in the etiology and features of PPD and schizophrenia. Significant changes in expression of 11 genes were detected in patients with PPD compared to the control sample. Expression of genes NDUFS1 (2q33.3), NDUFV1 (11q13.2), NDUFV2 (18p11.22), NDUFB5 (3q26.33), NDUFB9 (8q24.13), NDUFA13(19p13.11), NDUFA8 (9q33. 2) and NDUFA5 (7q31.32) was increased, and the genes NDUFB11 (Xp11.3), NDUFS7 (19p13.3) and NDUFS8 (11q13.2) were decreased. The NDUFS1 gene expression was particularly high. None of the seven mitochondrial genes showed a change in expression, which may reduce the importance of a maternal pattern in the inheritance of PPD. The results of the study showed that the NDUFS1 gene may be a specific marker for PPD.*

*In the presence of relevant genetic factors certain environmental conditions can provoke the development of PPD. It is possible to predict PPD on the presence of NOS1AP (1q23.3) gene polymorphisms and childhood abuse. The protein encoded by this gene is involved in the functioning of brain synapses. There is shown that emotional violence and SNPs rs348624 and rs4145621, located respectively in the 9<sup>th</sup> exon and 3<sup>rd</sup> intron of the NOS1AP gene, reliably predict PPD.*

*In addition to described above 16 genes, whose variants are reliably involved in PPD, various researchers have identified at least 8 other genes that are likely to be associated with PPD, although they have been identified in the study of other mental disorders, mainly schizophrenia.*

*A review of available scientific sources on PPD genetics shows that research of this problem is in its beginning. It is necessary to expand and deepen these studies on the basis of the most modern molecular genetic technologies, one of which is the genome-wide associations study. This technology makes it possible not only to detect candidate genes, but also to determine the nature of mutations that cause hereditary disease. Such mutations can be single nucleotide polymorphisms, small insertions / deletions and changes in the number of copies. In addition, they can be located not only within genes (in exons and introns), but also in intergenic regions of DNA. Gene expression can be affected not only by mutations within its exons, but also by mutations within its introns and intergenic DNA regions.*

**Key words:** *paranoid personality disorder, paranoid thinking, hereditary predisposition, genes, single nucleotide polymorphisms, environmental factors.*

Надійшла до редакції 15.11.2021 р.