

## ВЗАИМОСВЯЗЬ АЛЛЕЛЬНЫХ ВАРИАНТОВ ГЕНОВ СЕРТОНИНЕРГИЧЕСКОЙ СИСТЕМЫ С УРОВНЕМ ТРЕВОЖНОСТИ У СТУДЕНТОВ

### THE RELATIONSHIP BETWEEN ALLELIC VARIANTS OF SEROTONERGIC SYSTEM GENES AND ANXIETY LEVEL AMONG STUDENS

**O. Gumerova  
Yu. Davydova  
G. Galikeeva**

*Summary.* The analysis of the relationship between allelic variants of serotonergic system genes involved in biosynthesis (TPH1, TPH2), transport (SLC6A4), receptors (HTR1A, HTR1B, HTR2A, HTR2C, HTR3A) and degradation (MAO-A) of serotonin and anxiety level among students was held. The statistical analysis showed significant differences in the distribution of allelic variants TPH1, TPH2, HTR3A genes and revealed a four-factor model of the interaction of the TPH1, TPH2, HTR2A and HTR3A genes, which determine high and low indices of anxiety.

*Keywords:* anxiety, behavior, serotonin, serotonergic system, students.

**Гумерова Оксана Владимировна**

К.б.н., доцент, ФГБОУ ВО «Башкирский  
государственный педагогический университет» (Уфа)  
gumerova\_80@mail.ru

**Давыдова Юлия Дмитриевна**

Аспирант, Институт биохимии и генетики УФИЦ  
РАН (Уфа)  
julia.dmitrieva@list.ru

**Галикеева Гузель Фанилевна**

К.б.н., доцент, ФГБОУ ВО «Башкирский  
государственный педагогический университет» (Уфа)  
galikeevagf@yandex.ru

*Аннотация.* Проведен анализ взаимосвязи аллельных вариантов генов серотонинергической системы, участвующих в биосинтезе (TPH1, TPH2), переносе (SLC6A4), рецепции (HTR1A, HTR1B, HTR2A, HTR2C, HTR3A) и деградации (MAO-A) серотонина, с уровнем тревожности у студентов. Статистический анализ выявил достоверные различия в распределении аллелей генов TPH1, TPH2, HTR3A, а также четырёхфакторную модель взаимодействия генов TPH1, TPH2, HTR2A, HTR3A, определяющих высокие и низкие показатели тревожности.

*Ключевые слова:* тревожность, поведение, серотонин, серотонинергическая система, студенты.

**В**ажнейшей составляющей успешной учебной деятельности студента является психологическая адаптация к стрессовым ситуациям. Тревожность рассматривается как один из ключевых показателей, определяющих эмоциональную устойчивость индивида [1], и включающий в себя как физиологические, так и поведенческие проявления. К основным физиологическим проявлениям относят усиление сердцебиения, учащение дыхания, повышение артериального давления и др. На поведенческом уровне тревога наблюдается как напряжение, нервозность и ощущение безобъективного страха. Имеются данные, что при длительном воздействии высокой тревоги происходят адаптивные перестройки систем организма, которые могут быть крайне тяжелыми и неблагоприятными для здоровья человека. В многочисленных исследованиях указывается

на изменения в системе крови под действием тревоги, ослабление иммунитета, на повышенный риск развития вегето-сосудистой дистонии, гипертиреоза, тахикардии и ряда других патологических состояний [2].

В последние десятилетия в изучении эпидемиологии тревожности всё большее значение приобретают молекулярно-генетические исследования, которые свидетельствуют о том, что тревожность — это мультифакторный и генетически обусловленный признак, ключевая роль в котором отводится генам, участвующим в нейромедиаторном обмене.

Серотонинергическая система является важным регулятором поведения и эмоциональных характеристик человека, в том числе агрессивности, депрессивности,

суицидального поведения, определяющих индивидуальную устойчивость к стрессу и адаптивные возможности человека [3].

На сегодняшний день предполагается, что активность генов, вовлечённых в процессы биосинтеза (ферменты триптофангидроксилаза-1 *TPH1* и триптофангидроксилаза-2 *TPH2*), переноса (ген переносчика серотонина *SLC6A4*), рецепции (рецепторы *HTR1A*, *HTR1B*, *HTR2A*, *HTR2C*, *HTR3A*) и деградации (фермент моноаминоксидаза-А *MAO-A*) серотонина, может влиять на психологический статус индивида и, в том числе, на уровень его тревожности [3, 4, 5, 6].

Большинство работ по выявлению связи полиморфных вариантов генов с определенными психологическими характеристиками проводится на людях с различными психологическими расстройствами в целях поиска генетических основ заболевания. Однако, для формирования полной картины о наследуемости признака подобных исследований недостаточно. Исходя из этого, актуальным представляется исследование влияния генов серотонинергической системы и их полиморфных вариантов на уровень тревожности в группе студентов, у которых отсутствуют психические расстройства.

### Цель работы

Исследование аллельных вариантов генов, отвечающих за биосинтез, перенос, рецепцию и деградацию серотонина, в выборке студентов с различным уровнем тревожности.

### Методика исследования

В исследовании приняли участие 223 студента БГПУ им. М. Акмуллы в возрасте 17–23 лет с информированного согласия на психологическое тестирование и сдачу биологического материала для проведения молекулярно-генетического анализа.

Оценку уровня личностной (ЛТ) и ситуативной (СТ) тревожности проводили с помощью методики самооценки Ч.Д. Спилбергера в адаптации Ю.Л. Ханина [7]. Сумма баллов, полученная в ходе тестирования, позволяла судить об уровне тревожности: до 30 баллов — низкий, 31–44 баллов — умеренный, 45 и более баллов — высокий уровень тревожности.

Выделение ДНК проводилось из периферической крови с помощью метода фенольно-хлороформной экстракции [8]. Амплификацию изученных локусов проводили с помощью метода полимеразной цепной реакции (ПЦР) на амплификаторе «Терцик» в растворе объемом 10 мкл, содержащем 3,5 мкл Master Mix, 1,5 мкл  $H_2O$ , 4

мкл праймеров, 1 мкл ДНК. Разделение продуктов амплификации и рестрикции проводили в 7% полиакриламидном геле.

Статистическую обработку данных проводили с помощью программ MS Excel 2016 (Microsoft) и GMDR (Generalized Multifactor-Dimensionality Reduction) для моделирования ген-генных и ген-средовых взаимодействий, а также таблиц сопряженности 2x2 (с поправкой Иэйтса).

### Результаты исследования и их обсуждение

В ходе данного исследования была проанализирована гипотеза о влиянии аллелей генов серотонинергической системы на показатели тревожности у студентов.

Для проведения анализа вся выборка была разделена на 3 группы в соответствии с показателями тревожности [7]. Ситуативная и личностная тревожность анализировались отдельно.

В ходе исследования аллельных локусов девяти генов, отвечающих за биосинтез (*A218C* гена *TPH1* и *G-703T* гена *TPH2*), перенос (*HTTLPR* гена *SLC6A4*), рецепцию (*C-1019G* гена *HTR1A*, *G861C* гена *HTR1B*, *A-1438G* гена *HTR2A*, *G68C* гена *HTR2C* и *C178T* гена *HTR3A*) и деградацию (*EcoRV* и *Fnu4HI* гена *MAO-A*) серотонина, была выявлена корреляционная зависимость между полиморфными вариантами генов *TPH1*, *TPH2*, *HTR3A* и уровнем ситуативной и личностной тревожности.

При анализе полиморфного локуса *A218C* гена *TPH1* выявлено статистически значимое повышение частоты аллеля *\*A* в группе лиц с высоким уровнем ситуативной тревожности ( $\chi^2=4,3933$ ;  $p=0,0363$ ). Согласно литературным данным, наличие аллеля *\*A* приводит к повышению экспрессии гена *TPH1* [5]. Исходя из этого, полученные результаты можно объяснить тем, что повышенная активность фермента *tph1* и высокая концентрация серотонина в синапсе, ведёт к усилению нервных процессов и определяет более высокие показатели тревожности.

Для полиморфного локуса *G-703T* гена *TPH2* установлено статистически значимое повышение частоты генотипа *\*G/\*G* в группе с низким уровнем тревожности ( $\chi^2=6,1813$ ;  $p=0,0136$ ), а также частоты генотипа *\*G/\*T*

в группе со средними показателями СТ ( $\chi^2=7,8207$ ;  $p=0,0061$ ). Известно, что триптофангидроксилаза-2 является ферментом, регулирующим (ингибирующим) биосинтез серотонина [6]. Результаты настоящего анализа, согласно которым частота генотипа *\*G/\*G* выше у лиц

с низким уровнем СТ, могут быть обусловлены тем, что высокоактивный аллель \*G определяет пониженную концентрацию серотонина и, следовательно, более низкие показатели тревожности.

При анализе полиморфного локуса *C178T* гена *HTR3A* было выявлено достоверное повышение частоты генотипа \*C/\*C ( $\chi^2=6,7711$ ;  $p=0,0101$ ) и аллеля \*C ( $\chi^2=3,8900$ ;  $p=0,0486$ ) в группе лиц с низким уровнем ЛТ, а также повышение частоты генотипа \*C/\*T в группе лиц со средним уровнем ЛТ ( $\chi^2=4,0468$ ;  $p=0,0444$ ). Полученные результаты согласуются с ранее проведёнными исследованиями других авторов, указывающих, что низкая рецепторная активность, обусловленная наличием низкоактивного аллеля \*C, детерминирует более низкие показатели личностной тревожности [4].

В ходе статистического анализа была проведена оценка роли межгенных взаимодействий исследуемых локусов генов серотонинергической системы. С помощью программы GMDR была определена четырёхфакторная модель взаимодействия аллелей генов *TPH1* (*A218C*), *TPH2* (*G-703T*), *HTR2A* (*A-1438G*) и *HTR3A* (*C178T*), которая демонстрирует степень формирования различий по признаку «ситуативная тревожность». Тестируемая сбалансированная точность модели 0,8077; чувствительность — 0,7043; специфичность — 0,9111; повторяемость — 10/10,  $p=0,0107$ .

Было выявлено 5 комбинаций генотипов, определяющих высокие показатели по шкале СТ. Наиболее значимым оказалось сочетание генотипов *TPH1*\*A/\*A + *TPH2*\*G/\*T + 5-*HTR2A*\*A/\*A + 5-*HTR3A*\*C/\*C, в котором при взаимодействии аллелей *TPH1*\*A и *TPH2*\*T, определяющих высокую скорость биосинтеза серотонина, а также компенсирующего взаимодействия аллелей 5-*HTR2A*\*A и 5-*HTR3A*\*C, определяющих высокий и низкий уровни рецепции соответственно, наблюдаются высокие показатели ситуативной тревожности.

При анализе сочетаний генотипов, определяющих низкие показатели, наиболее значимым оказалось сочетание *TPH1*\*C/\*C + *TPH2*\*G/\*G + *HTR2A*\*A/\*G + *HTR3A*\*C/\*C. Полученный результат демонстрирует

то, что при наличии аллелей *TPH1*\*C и *TPH2*\*G, определяющих низкую скорость биосинтеза серотонина, и аллелей *HTR2A*\*G и *HTR3A*\*C, определяющих низкий уровень рецепции, наблюдаются низкие показатели тревожности.

## Заключение

Таким образом, в результате данного исследования были выявлены достоверные ассоциации по генам *TPH1*, *TPH2* и *HTR3A* с различиями по показателям ситуативной и личностной тревожности. Установлено, что у носителей аллеля \*A гена *TPH1*, определяющего повышение скорости биосинтеза серотонина, наблюдается повышение показателей ситуативной тревожности; у носителей аллеля \*G и генотипа \*G/\*G гена *TPH2*, определяющих пониженную скорость биосинтеза, а также аллеля \*C и генотипа \*C/\*C гена *HTR3A*, связанного с низкой рецепторной активностью, наблюдаются низкие показатели СТ и ЛТ соответственно.

Анализ межгенных взаимодействий позволил установить сочетания генотипов исследуемых генов *TPH1*, *TPH2*, *HTR2A* и *HTR3A*, влияющих на различия по показателям тревожности. Было выявлено, что взаимодействие высокоактивных аллелей *TPH1*\*A и *TPH2*\*T, участвующих в биосинтезе серотонина, и взаимодействия аллелей *HTR2A*\*A и *HTR3A*\*C, определяющих высокий и низкий уровни рецепции соответственно, наблюдаются более высокие показатели, в то время как при взаимодействии низкоактивных аллелей *TPH1*\*C, *TPH2*\*G, *HTR2A*\*G и *HTR3A*\*C наблюдаются низкие показатели тревожности.

Выявленные закономерности согласуются с существующей в настоящее время гипотезой о серотониновой регуляции тревожности, в соответствии с которой усиление активности серотонинергической системы сопровождается усилением тревожности, а также позволяют приблизиться к пониманию молекулярно-генетических основ данной поведенческой характеристики и открывают перспективы для успешного прогнозирования и коррекции с целью повышения качества жизни индивидов.

## ЛИТЕРАТУРА

1. Сидоров К. Р. Тревожность как психологический феномен // Вестник УдГУ. 2013. — Вып.2. — С. 42–52.
2. Галямина А. Г. Исследование взаимосвязи депрессии и тревожности в развитии смешанного тревожно-депрессивного расстройства: фармакологический подход: автореф. дис. ... канд. биол. наук // Новосибирск, 2015. — 18 с.
3. Колесникова Л. И., Долгих В. В., Гомбоева А. С. Гены нейромедиаторных систем и психоэмоциональные свойства человека: серотонинергическая система // Бюллетень ВСНЦ СО РАМН. 2011. — № 5. — С. 212–215.
4. Niesler B., Flohr T., Nöthen M. Association between the 5'UTR variant C178T of the serotonin receptor gene HTR3A and bipolar affective disorder // Pharmacogenetics. 2001. — № 11(6). — P.471–475.

5. Левчук Л.А., Шмиголь М. В., Иванова С. А. Серотонинергическая система в патогенезе и терапии депрессивных расстройств // Сибирский вестник психиатрии и наркологии. — 2012. — № 2(71). — С. 75–79.
6. Чуканова А. С. Клинико-генетические аспекты побочных эффектов топирамата у больных эпилепсией: автореф. дис. ... канд. мед. наук // Москва, 2011. — 26 с.
7. Барканова О. В. Методики диагностики эмоциональной сферы: психологический практикум // Красноярск: Литера-принт, 2009. — С. 215–222.
8. Mathew C. C. The isolation of high molecular weight eucariotic DNA // Methods in Molecular Biology. 1984. — V.2. — P. 31–34.

© Гумерова Оксана Владимировна ( gumerova\_80@mail.ru ),  
 Давыдова Юлия Дмитриевна ( julia.dmitrieva@list.ru ), Галикеева Гузель Фанилевна ( galikeevagv@yandex.ru ).  
 Журнал «Современная наука: актуальные проблемы теории и практики»



Г. Уфа