

УДК 575. 113: 159.9

Л. А. Рядовая, Е. В. Гуткевич, И. Я. Стоянова, С. А. Иванова

## ПОЛИМОРФИЗМ ГЕНОВ СЕРТОНИНОВОГО ОБМЕНА И МОТИВАЦИОННО-ПОТРЕБНОСТНАЯ СФЕРА ЛИЧНОСТИ

Целью исследования являлось установление взаимосвязей между полиморфными вариантами генов серотонинового обмена и характеристиками мотивационно-потребностной сферы личности в состоянии психической адаптации и дезадаптации. Изучали полиморфизм генов *5-HTT* и *5-HTT* и особенности мотивационной сферы личности в группе психически здоровых лиц и пациентов с невротическими психическими расстройствами.

**Ключевые слова:** *гены серотонинового обмена, мотивационная сфера личности, психическая адаптация и дезадаптация.*

В современном мире человек постоянно подвергается воздействию неблагоприятных, потенциально дестабилизирующих факторов, психическое состояние индивида в любой момент жизни может быть оценено с позиции адаптации-дезадаптации [1]. Психодезадаптационные состояния понимаются как относительно стабильный симптомокомплекс, соответствующий регистру пограничных психических расстройств, отделяющих состояние психического здоровья (норма) от основных психических заболеваний, сопровождающихся психотическими, органическими и другими признаками [2].

Многочисленные исследования психических расстройств подтверждают их биопсихосоциальную природу: болезнь развивается в условиях взаимодействия неблагоприятных биологических, в том числе генетических, индивидуально-психологических и других факторов [1, 3, 4]. Мотивация определяет поведение и деятельность, обусловленные биологическими, фундаментальными основами личности. Среди индивидуально-психологических факторов мотивация, как регулятор активности личности, играет ведущую роль в нарушении психической адаптации [5, 6]. Распад, трансформация ценностно-смысловой ориентации с изменением мотивационно-потребностной и смысловой сфер личности сопровождают психодезадаптационные состояния [7–9]. Посредством активации мозговых цепей внешние воздействия, раздражители преобразуются во внутренние побуждения и психическую деятельность. Серотонин, являясь основным химическим медиаторным соединением, синтезируется из триптофана, поступающего в организм с пищей [10], участвует в регуляции настроения, познания, моторной активности, контролирует самообладание, эмоциональную устойчивость, агрессивное поведение и выраженность тревожных проявлений [11–13]. Повышение серотонинергической активности создает в коре головного мозга ощущение подъема настроения, недостаток серотонина, напротив, вызывает снижение настроения и депрессию. Уровень

серотонина в мозгу регулируется рецепторами серотонина типа 2А *5-HTT* и активностью транспорта серотонина, ответственным за который является ген переносчика серотонина *5-HTT*. Полиморфизм генов серотонинового обмена может быть связан не только с психическим расстройством, но и с разной выраженностью психологических признаков, предрасполагающих к психопатологии [14]. В то же время на сходные психотравмирующие ситуации индивидуумы могут реагировать различными состояниями психической дезадаптации – как расстройством адаптации с преобладанием депрессивных реакций, так и диссоциативным (конверсионным) расстройством.

Реакция на стресс и нарушение адаптации включает расстройства, которые определяются на основании наличия сильного стрессового события или значительного изменения в жизни, приводящего к постоянному психологическому дистрессу. Расстройства адаптации развиваются в течение одного-трех месяцев от начала действия стрессора и проявляются депрессивным настроением, тревогой, беспокойством, напряженностью, гневом и агрессией [15]. Диссоциативные (конверсионные) расстройства сопровождаются «конверсиями» – трансформированными в симптомы неприятными аффектами, порожденными конфликтными ситуациями и иными проблемами, которые больной не в состоянии разрешить. Эти расстройства выражаются частичной или полной дезинтеграцией памяти на прошлое, осознания собственной личности и ощущений, нарушением чувствительности, потерей контроля над двигательной сферой. Для таких пациентов характерна крайняя подвижность, неустойчивость потребностей и влечений, неспособность контролировать свои поступки, мотивации и действия [1, 15].

Таким образом, на основе современной биопсихосоциальной модели состояний психической дезадаптации представляется актуальным исследование генетических маркеров и мотивационных особенностей у психически здоровых лиц и пациентов с не-

<sup>1</sup> Выражаем благодарность за оказанную помощь в выполнении генетических исследований научным сотрудникам лаборатории клинической генетики (руководитель лаборатории – д-р биол. наук В. Е. Голимбет) ГУ НЦ психического здоровья РАМН канд. биол. наук О. М. Лаврушиной и докт. мед. наук Г. И. Коровайцевой.

вротическими расстройствами. Целью исследования являлось установление взаимосвязей между полиморфными вариантами генов серотонинового обмена и характеристиками мотивационно-потребностной сферы личности в состоянии психической адаптации и дезадаптации.

#### Материал и методы

Исследование проводили у лиц в состоянии психической адаптации (85 психически здоровых лиц, из них 68 женщин и 17 мужчин, средний возраст  $38.8 \pm 13.8$  года) и пациентов с невротическими психическими расстройствами: больные с расстройствами адаптации с преобладанием депрессивных реакций – F43.2, МКБ-10 (69 пациентов, из них 60 женщин, средний возраст  $43.27 \pm 11.7$  года) и пациенты с диссоциативными (конверсионными) расстройствами – F44, МКБ-10 (104 пациента, из которых 93 женщины, средний возраст  $40.33 \pm 14.06$  года). Все обследованные считали себя этнически русскими и не состояли в кровнородственных браках.

Создание банка ДНК и генетические исследования проводились согласно этическим принципам медицинской генетики (протокол № 6 заседания Комитета по биомедицинской этике ГУ НИИ ПЗ ТНЦ СО РАМН от 12.10.2005 г.) на базе лаборатории клеточных и молекулярно-биологических исследований (руководитель лаборатории – д-р мед. наук, профессор С. А. Иванова) и лаборатории клинической генетики (руководитель лаборатории – д-р биол. наук В. Е. Голимбет) ГУ НЦ психического здоровья РАМН<sup>1</sup>. Выделение ДНК из венозной крови проводили стандартным методом с использованием протеиназы К и фенол-хлороформа [16]. Высокомолекулярную ДНК высушивали при комнатной температуре и растворяли в ТЕ буфере, в таком виде ДНК хранили при  $-20$  °С. Для определения аллельного полиморфизма в локусе T102C гена 5-HTR2A проводили полимеразную цепную реакцию (ПЦР) с праймерами 5'-TCTGCTACAAGTTCTGGCTT-3' и 5'-CTGCAGCTTTTCTCTAGGG-3', для анализа полиморфизма A-1438G гена 5-HTR2A использовали праймеры 5'-AAGCTGCAAGGTAGCAACAGC-3' и 5'-AACCAACTTATTTCCCTACCAC-3'. Реакционную смесь обрабатывали ферментом Msp1 в течение 12 ч при 37 °С с последующим разделением полученных фрагментов в 3 %-ном агарозном геле, окрашенном бромистым этидием. Для определения полиморфизма в локусе VNTR-17 гена 5-HTT использовали праймеры 5'-GTCAGTATCACAGGCTGCGAG-3' и 5'-TGTTCCSTAGTCTTACGCCAGTG-3', полиморфизм в локусе 5'-HTTLPR гена 5-HTT выявляли с помощью праймеров 5'-GGCGTTGCCGCTCGTAATGC-3' и 5'-GAGGGACTGAGCTGGACAACC-3'. Полученные VNTR-17 и 5'-HTTLPR ПЦР-фрагменты разделяли в 5 %-ном полиакриламидном геле. Фрагменты визуализировали и идентифицировали в УФ-свете при длине волны 495 нм.

Особенности мотивационно-потребностной сферы личности исследовали с помощью тестов-опросников, измеряющих уровень потребности в достижении и одобрении в баллах [17]. Мотивация достижения является одним из ядерных свойств личности, оказывающих влияние на всю жизнь человека. В мотивации достижения были выделены такие качественные характеристики, как отношение к успеху, смысловая значимость деятельности, отношение к себе, родственникам и другим. Мотивация одобрения, стремление заслужить одобрение значимых окружающих людей гораздо меньше определяет успех в делах, однако существенно влияет на качество взаимоотношений с людьми. Качественными характеристиками мотивации одобрения были определены «Я и мое отношение к другим в позитивной оценке (я – хороший)» и «Элементы негативного отношения к себе и другим» [7]. Шкалы мотивации достижения и одобрения имеют децильные (стендовые) нормы, поэтому конкретный результат оценивали следующим образом: от 2 до 11 баллов – низкий уровень, от 12 до 15 баллов – средний, от 16 до 19 баллов – высокий уровень мотивации. Данные сравнивали в группах молодого (до 25 лет) и зрелого возраста (старше 25 лет).

Статистическую обработку результатов производили с помощью программ Microsoft Excel и GraphPad Prism, версия 5.0. Достоверность различий определяли с использованием непараметрического рангового критерия Краскела–Уоллиса. Для проверки соответствия эмпирического распределения частот генотипов теоретически ожидаемому равновесному распределению Харди–Вейнберга использовался модифицированный критерий  $\chi^2$  Пирсона (p). При попарном сравнении частот аллелей и генотипов применяли критерий  $\chi^2$  (p) с поправкой Йетса для небольших выборок.

#### Результаты исследования

Полиморфизм гена серотонинового рецептора типа 2A 5-HTR2A изучали в локусах T102C и A-1438G. Статистический анализ выявил достоверные различия между распределением генотипов A1A1 и A1A2 локуса T102C у пациентов с расстройствами адаптации по сравнению с психически здоровыми лицами ( $\chi^2=4.26$ ; df=1; p=0.02). Выявлена тенденция различий между распределением генотипов A1A1, A1A2 и A2A2 среди пациентов с расстройствами адаптации и контрольной группой ( $\chi^2=5.4$ ; df=2; p=0.07). Таким образом, лица с расстройствами адаптации характеризуются повышенными частотами аллеля A2 и преобладанием гетерозиготного генотипа A1A2 локуса T102C гена 5-HTR2A, среди пациентов с диссоциативными расстройствами и психически здоровых лиц превалирует гомозиготный генотип A2A2.

Генотипирование по локусу A-1438G выявило статистически значимые различия между частотами генотипов AA, AG и GG у пациентов с диссоциативными расстройствами и психически здоровых лиц

( $\chi^2=7.2$ ;  $df=2$ ;  $p=0.03$ ). Среди лиц с диссоциативными расстройствами преобладает гомозиготный генотип GG, менее всего представлен генотип AA, психически здоровые лица характеризуются преобладанием гетерозиготного генотипа AG.

Полиморфизм гена переносчика серотонина 5-НТТ исследовали в локусах VNTR-17 и 5'-HTTLPR. Выявлены достоверные различия между распределением генотипов 12 12, 12 10 и 12 9 локуса VNTR-17 среди лиц с расстройствами адаптации и психически здоровых людей ( $c^2 = 7.2$ ;  $df = p = 0.03$ ) и тенденция различий между распределением этих генотипов среди пациентов с диссоциативными расстройствами и контролем ( $c^2 = 5.4$ ;  $df = 2$ ;  $p = 0.07$ ). Таким образом, среди лиц с расстройствами адаптации преобладает генотип 12 10, среди лиц с диссоциативными расстройствами гомозиготный генотип 12 12 и гетерозиготный генотип 12 10 представлены с одинаковой частотой.

Генотипирование по локусу 5'-HTTLPR гена 5-НТТ показало, что частота аллеля L выше у пациентов с расстройствами адаптации, чем частота этого аллеля у лиц с диссоциативными расстройствами и психически здоровых лиц (65.1 %, 61.7 % и 59.2 % соответственно). Среди лиц с расстройствами адаптации преобладает гетерозиготный генотип LS, меньше всего представлен гомозиготный генотип SS, распределение генотипов в группе лиц с диссоциативными расстройствами незначительно отличается от контрольного.

Изучение полиморфизма генов серотонинового обмена у лиц с невротическими расстройствами и психически здоровых людей с учетом пола выявило ассоциации генотипов A1A2 и A2A2 локуса T102C гена 5-HTT2A у женщин с расстройствами адаптации с преобладанием депрессивных реакций и генотипа GG локуса A-1438-G у женщин с диссоциативными расстройствами.

Таким образом, в настоящем исследовании впервые показана ассоциация локуса T102C гена рецептора серотонина типа 2A 5-HTT2A с расстройствами адаптации с преобладанием депрессивных реакций с повышенными частотами аллеля A2 и гетерозиготного генотипа A1A2 этого локуса. Диссоциативные расстройства ассоциированы с локусом A-1438G этого же гена с преобладанием гомозиготного генотипа GG. Лица с расстройствами адаптации и диссоциативными расстройствами отличаются распределением генотипов локуса VNTR-17 и 5'-HTTLPR гена переносчика серотонина 5-НТТ. Среди лиц с расстройствами адаптации преобладает гетерозиготный генотип 12 10, среди лиц с диссоциативными расстройствами генотипы 12 12 и 12 10 локуса VNTR-17 представлены с одинаковой частотой. Лица с расстройствами адаптации характеризуются повышенными частотами гетерозиготного генотипа LS локуса 5'-HTTLPR гена 5-НТТ, распределение генотипов этого локуса в груп-

пе лиц с диссоциативными расстройствами незначительно отличается от контрольного.

Следующим этапом работы было исследование особенностей мотивационной сферы у лиц с различными полиморфными вариантами генов серотонинового обмена. Исследование потребности в достижениях выявило низкий (42.1 % случаев, средние значения –  $9.91 \pm 0.23$ ), средний (47.4 % случаев, средние значения –  $14.11 \pm 0.31$ ) и высокий (10.5 % случаев, средние значения –  $16.5 \pm 0.5$ ) уровни мотивации у психически здоровых лиц молодого возраста. Значения мотивации с возрастом уменьшаются, для старшей возрастной группы характерны низкий (55.5 % случаев, средние значения –  $9.87 \pm 0.31$ ) и средний (45.5 % случаев, средние значения –  $12.5 \pm 0.19$ ) уровни. Для таких характеристик, как смысловая значимость деятельности, отношение к успеху и родственникам, характерна тенденция к снижению баллов у лиц зрелого возраста, а баллы отношения к себе и другим увеличиваются с возрастом.

В группе пациентов с расстройствами адаптации низкий уровень мотивации достижения встречается у 71.4 % молодых (средние значения –  $8.14 \pm 0.2$ ) и 61 % лиц зрелого возраста (средние значения –  $8.4 \pm 0.41$ ). Значения потребности в достижениях у пациентов данной группы ниже соответствующих значений психически здоровых лиц. Смысловая значимость деятельности и отношение к родственникам с возрастом снижаются, отношения к успеху, себе и другим, напротив, увеличиваются в старшей возрастной группе, отношение к другим у пациентов молодого и зрелого возраста значительно различается ( $p < 0.05$ ).

По шкале мотивации достижения у лиц с диссоциативными расстройствами молодого возраста определены низкий (45.5 % случаев, средние значения –  $10.6 \pm 0.37$ ), средний (36.4 % случаев, средние значения –  $14.25 \pm 0.17$ ) и высокий (18.1 % случаев, средние значения –  $16.5 \pm 0.5$ ) уровни, значения значительно превышают значения молодых пациентов с расстройствами адаптации ( $p < 0.05$ ). В зрелом возрасте значения мотивации достижения уменьшаются, однако значения остаются выше соответствующих показателей психически здоровых лиц и пациентов с расстройствами адаптации ( $p < 0.05$ ). Для таких характеристик, как смысловая значимость деятельности, отношение к успеху и родственникам, характерна тенденция к снижению баллов с возрастом, а баллы отношения к себе, напротив, увеличиваются в старшей возрастной группе. Схожая тенденция существует и в группе психически здоровых лиц.

Таким образом, психически здоровые лица имеют в основном низкий и средний уровни мотивации достижения, для лиц с расстройствами адаптации и молодого и зрелого возраста характерны низкие баллы, значения мотивации достижения у пациентов с диссоциативными расстройствами разного возраста

выше показателей психически здоровых лиц и другой группы пациентов.

По шкале мотивации одобрения 89 % психически здоровых лиц молодого и 87 % лиц зрелого возраста имеют низкий уровень (средние значения –  $7.23 \pm 0.44$  и  $7.65 \pm 0.35$  соответственно). У лиц зрелого возраста выявлена тенденция к повышению баллов, с возрастом увеличивается как позитивная, так и негативная оценка себя и других.

Для пациентов с расстройствами адаптации молодого возраста по шкале мотивации одобрения характерен низкий уровень (средние значения –  $8.14 \pm 0.2$ ). В старшей возрастной группе значения мотивации одобрения повышаются, появляются средний и высокий уровни мотивации одобрения, с возрастом увеличивается негативная оценка себя и других ( $p < 0.05$ ).

Лица с диссоциативными расстройствами характеризуются низким и средним уровнями мотивации одобрения, с возрастом значения повышаются. Положительная оценка себя и других у пациентов этой группы выше соответствующих значений психически здоровых лиц и пациентов другой группы. Повышенные значения по шкале мотивации одобрения свидетельствуют о готовности этих пациентов представить себя перед другими как полностью соответствующими социальным нормам, быть «хорошими», стремлении быть в центре внимания и желании заслужить уважение окружающих и тем самым сохранить свое эмоциональное благополучие.

Таким образом, для психически здоровых лиц характерна тенденция к повышению баллов по шкале мотивации одобрения, с возрастом увеличивается позитивная оценка себя и других. Значения мотивации одобрения у лиц с расстройствами адаптации с возрастом повышаются, в зрелом возрасте увеличивается негативная оценка себя и других. Значения мотивации одобрения у лиц с диссоциативными расстройствами выше соответствующих баллов психически здоровых лиц и пациентов первой группы.

### Заключение

Психически здоровые лица отличаются повышенной частотой аллеля A2 и доминированием гомозиготного генотипа A2A2 локуса T102C гена 5-HTT2A, повышенной частотой аллеля G и гетерозиготного генотипа AG локуса A-1438G гена 5-HTT2A, повышенной частотой аллеля L и преобладанием генотипа LS локуса 5'-HTTLPR гена переносчика серотонина 5-HTT, низкими и средними баллами по шкалам оценки мотивации достижения и одобрения. Лица с расстройствами адаптации с преобладанием депрессивных реакций характеризуются повышенными частотами аллеля A2 локуса T102C гена 5-HTT2A и аллеля L локуса 5'-HTTLPR гена 5-HTT и низкими значениями мотивации достижения и одобрения. Для лиц с диссоциативными (конверсионными) расстройствами характерны повышенные частоты аллеля G и преобладание гомозиготного генотипа GG локуса A-1438-G гена 5-HTT2A, повышенные частоты аллеля 12 локуса VNTR-17 гена 5-HTT и высокие значения по шкалам оценки потребности в достижении и одобрении.

Полученные результаты соответствуют представлениям, что метаболизм серотонина играет существенную роль при невротических психических расстройствах как фенотипических признаках психической дезадаптации. Полиморфизмом генов-кандидатов психической дезадаптации может быть обусловлено не только само расстройство, но и большая выраженность психологических признаков, предрасполагающих к развитию данной психопатологии. Генопродукты исследованных генов с большой вероятностью образуют единую ось, которая участвует в индивидуальном ответе на психотравмирующие ситуации и вносит определенный вклад в формирование и проявление симптомов психической дезадаптации.

*Работа выполнена при поддержке грантами РГНФ (№ 06-06-00691а, № 07-06-95673и/М и № 08-06-00284а).*

### Список литературы

1. Семке В. Я. Превентивная психиатрия. Томск, 1999.
2. Семке В. Я., Семке А. В. Исследовательские подходы к классификации пограничных и аддиктивных расстройств // Наркология. 2005. № 11.
3. Холмогорова А. Б. Биопсихосоциальная модель как методологическая основа изучения психических расстройств // Соц. и клин. психиатрия. 2002. Т. 12. Вып. 3.
4. Гуткевич Е. В., Семке В. Я. Медико-генетические основы превентивной психиатрии. Томск, 2004.
5. Языков К. Г. Психосемантические пространства ценностей личности при нарушении психического здоровья // Вестн. ТГПУ. 2006. Вып. 2 (53).
6. Морозин В. Г. Ценностно-потребностная сфера личности. Томск, 2003.
7. Гурович И. Я. Психическое здоровье населения и психиатрическая помощь в России // Мат-лы XIII съезда психиатров России. 2000.
8. Зейгарник Б. В. Психология личности: норма и патология: Избранные психологические труды. М., 2007.
9. Гуткевич Е. В., Семке А. В., Стоянова И. Я. и др. Медико-генетическая помощь при шизофрении: Метод. реком. Томск, 2006.
10. Лапин И. П. Стресс. Тревога. Депрессия. Алкоголизм. Эпилепсия (Нейрокинурениновые механизмы и новые подходы к лечению). СПб., 2004.
11. Зозуля А. А. и др. Нейроэндокринные пептиды в регуляции тревоги // Актуальные вопросы теоретической и клинической психондocrinологии: Сб. науч. тр. М., 2007.
12. Bondy V., Erfurth A., de Jonge S. et al. Possible association of the short allele of the serotonin transporter promoter gene polymorphism (5-HTTLPR) with violent suicide // Mol. Psychiatry. 2000. V. 5.

13. Алфимова М. В., Трубников В. И. Генные основы темперамента и личности // *Вопр. психол.* 2000. № 2.
14. Голимбет В. Е. Молекулярно-генетические исследования эндогенных психозов // *Сиб. вестн. психиатрии и наркологии.* 2008. № 1 (48).
15. Чуркин А. А., Мартюшов А. Н. Краткое руководство по использованию МКБ-10 в психиатрии и наркологии. М., 1999.
16. Sambrook J. et al. *Molecular cloning.* N.Y., 1989.
17. Карелин А. А. *Психологические тесты: В 2 кн.* М., 1999.

Рядовая Л. А., младший научный сотрудник.

**НИИ психического здоровья СО РАМН.**

пос. Сосновый бор, г. Томск, Россия, 634014.

E-mail: rla2003@list.ru

Гуткевич Е. В., доктор медицинских наук, ведущий научный сотрудник.

**НИИ психического здоровья СО РАМН.**

пос. Сосновый бор, г. Томск, Россия, 634014.

E-mail: Redo@mail.tomsknet.ru

Стоянова И. Я., кандидат психологических наук, ведущий научный сотрудник.

**НИИ психического здоровья СО РАМН.**

пос. Сосновый бор, г. Томск, Россия, 634014.

E-mail: Redo@mail.tomsknet.ru

Иванова С. А., доктор медицинских наук, профессор, зав. лабораторией.

**НИИ психического здоровья СО РАМН.**

пос. Сосновый бор, г. Томск, Россия, 634014.

E-mail: Svetlana@mail.tomsknet.ru

*Материал поступил в редакцию 29.01.2009*

*L. A. Ryadovaya, E. V. Gutkevich, I. Ya. Stoyanova, S. A. Ivanova*

#### **POLYMORPHISM OF GENES OF SEROTONIN EXCHANGE AND FEATURES OF MOTIVATIONS**

The purpose of research was study polymorphism of genes of serotonin exchange and revealing of features of motivations in a condition of mental adaptation and dezadaptation. We study polymorphic variants of genes 5-HTR2A and 5-HTT and features of motivations at mentally healthy persons and at patients with neurotic, stress-related disorders.

**Key words:** *genes of serotonin exchange, motivations, mental adaptation and dezadaptation.*

Ryadovaya L. A.

**RI of Mental Health SB RAMS.**

pos. Sosnovy Bor, Tomsk, Russia, 634014.

E-mail: rla2003@list.ru

Gutkevich E. V.

**RI of Mental Health SB RAMS.**

pos. Sosnovy Bor, Tomsk, Russia, 634014.

E-mail: Redo@mail.tomsknet.ru

Stoyanova I. Ya.

**RI of Mental Health SB RAMS.**

pos. Sosnovy Bor, Tomsk, Russia, 634014.

E-mail: Redo@mail.tomsknet.ru

Ivanova S. A.

**RI of Mental Health SB RAMS.**

pos. Sosnovy Bor, Tomsk, Russia, 634014.

E-mail: Svetlana@mail.tomsknet.ru