

ГЕНЫ НЕЙРОМЕДИАТОРНЫХ СИСТЕМ МОЗГА, ДЕТЕРМИНИРУЮЩИЕ ПСИХОЭМОЦИОНАЛЬНЫЙ СТАТУС ЧЕЛОВЕКА

И. Б. Моссэ¹, Н. Г. Седляр¹, К. А. Моссэ¹, Е. П. Янчук¹, Т. В. Докукина²,
О. П. Глебко², В. Н. Шаденко², А. А. Ванькович²

¹Институт генетики и цитологии Национальной академии наук Беларуси,
Минск, Беларусь

²Республиканский научно-практический центр психического здоровья, Минск, Беларусь



Введение. В последние десятилетия в мире наблюдается значительный интерес к выяснению генетических механизмов психоэмоционального статуса человека. Выявление генетических маркеров, ассоциированных с психоэмоциональным статусом, расширяет возможности учета индивидуальных особенностей при профессиональной ориентации, а также при выборе методов индивидуальной психотерапии.

Цель. Выявление наиболее информативных полиморфных вариантов генов, ассоциированных с психоэмоциональным статусом человека.

Материал и методы. Проведено психологическое и молекулярно-генетическое тестирование представителей двух групп белорусской популяции: группа популяционного контроля (518 чел.) и группа пациентов с личностными расстройствами и девиантным поведением (534 чел.).

В качестве методов психологического тестирования были использованы: PSS-10 и PSS-14 – русскоязычные версии опросников «The Perceived Stress Scale-10» («Шкала воспринимаемого стресса»), HADS-T – тест, определяющий симптомы тревоги и HADS-D – тест, определяющий симптомы депрессии.

В качестве биологического материала для молекулярно-генетического исследования использовали ДНК, выделенную из клеток буккального эпителия. Выделение геномной ДНК осуществлялось при помощи набора для выделения ОАО «Праймтех» (Беларусь). Концентрацию ДНК оценивали с помощью флуориметра Qubit (Invitrogen, США), а также при помощи флуориметра Promega GloMax® Explorer Multimode Microplate Reader (США).

Результаты. Из исследованных 33 полиморфных вариантов генов нейромедиаторных систем мозга выявлено 8, частоты которых статистически значимо различаются в исследованных группах, и 3, частоты которых различаются на уровне тенденции.

Выводы. Полученные результаты позволили сформировать панель наиболее информативных полиморфных вариантов генов нейромедиаторных систем мозга, которая может быть использована для определения индивидуальных психоэмоциональных особенностей индивида.

Ключевые слова: психоэмоциональный статус, генетический полиморфизм, нейромедиаторные системы.

Для цитирования: Гены нейромедиаторных систем мозга, детерминирующие психоэмоциональный статус человека / И. Б. Моссэ, Н. Г. Седляр, К. А. Моссэ, Е. П. Янчук, Т. В. Докукина, О. П. Глебко, В. Н. Шаденко, А. А. Ванькович // Журнал Гродненского государственного медицинского университета. 2024. Т. 22, № 1. С. 33-40. <https://doi.org/10.25298/2221-8785-2024-22-1-33-40>

Введение

Психоэмоциональные особенности человека в большой степени зависят от его генотипа. Например, «флегматик» никогда не станет «холериком», а «холерик» не станет «флегматиком», как бы ни сложились их жизни. В то же время сложность определения механизмов становления психоэмоционального статуса обусловлена мультигенным характером наследования особенностей темперамента, психологических и психических процессов, девиаций и психических заболеваний, усложняется межгенными и эпигенетическими взаимодействиями, а также ген-средовыми модуляциями [1-3].

В современном мире все люди переживают самые разные стрессовые ситуации. Большинство переносит их без патологических последствий. Однако 25-30% населения земного шара, т. е. каждый четвертый, страдают от патологий, вызванных стрессом, включая психические расстройства (депрессия, тревожность, панические атаки, расстройства личности и т. д.). Важно

идентифицировать генетические вариации, вызывающие индивидуальные различия в психоэмоциональном статусе человека, поскольку эмоции играют важную роль в развитии не только неврологических заболеваний и психопатологий, связанных со стрессом (депрессия, тревога, расстройства личности, панический синдром и т. п.), но также сердечно-сосудистых, метаболических, иммунологических и других.

Наибольший вклад в формирование психологических свойств индивида вносят гены нейромедиаторных систем мозга. Несмотря на достаточно большое количество исследований этой группы генов, полученные результаты порой противоречат друг другу, так что вопрос о генетических маркерах психоэмоционального статуса человека остается открытым.

Цель исследования – выявление наиболее информативных полиморфных вариантов генов, ассоциированных с психоэмоциональным статусом человека.

Материал и методы

Проведено психологическое и молекулярно-генетическое тестирование представителей двух групп белорусской популяции: группа популяционного контроля – 518 чел. и группа пациентов с личностными расстройствами и девиантным поведением – 534 чел. по 33 полиморфным вариантам генов нейромедиаторных систем мозга. Лица, принявшие участие в эксперименте, прошли процедуру информированного согласия. Критерии включения в группу пациентов с личностными расстройствами: лица с установленными диагнозами F60.0-F60.7 в соответствии с МКБ-10. Критерии исключения: другие психические расстройства, не подходящие под рубрики F60.0-F60.7 в соответствии с МКБ-10.

В качестве методов психологического тестирования были использованы: PSS-10 и PSS-14 – русскоязычные версии опросников «The Perceived Stress Scale-10» («Шкала воспринимаемого стресса»); HADS-T – тест, определяющий симптомы тревоги и HADS-D – тест, определяющий симптомы депрессии.

В качестве биологического материала для молекулярно-генетического исследования использовали ДНК, выделенную из клеток буккального эпителия. Выделение геномной ДНК осуществлялось при помощи набора для выделения ОАО «Праймтех» (Беларусь). Концентрацию ДНК оценивали с помощью флуориметра Qubit (Invitrogen, США), а также при помощи флуориметра Promega GloMax® Explorer Multimode Microplate Reader (США).

Определение полиморфных вариантов генов психоэмоционального статуса проводилось методом полимеразной цепной реакции с детекцией результатов амплификации в реальном времени с использованием праймеров TaqMan (ThermoFisher Scientific).

Статистическую обработку результатов исследования проводили с использованием программы Microsoft Excel 2016 и языка программирования R (<http://www.r-project.org/>) для Windows с помощью дополнительных пакетов для анализа генетических данных «SNPassoc» (версия 1.9-2) и «haplo.stats» (версия 1.7.7). Для выбора методов статистического анализа данных предварительно проводилась оценка распределения частот в выборочной совокупности с использованием критериев Колмогорова-Смирнова с поправкой Лиллиефорса, а также

критерий Шапиро-Уилка. Согласно проведенному анализу, частоты в выборочных совокупностях подчиняются закону нормального распределения. Так как размер дисперсий не определялся, принято решение о выборе t-критерия Уэлча для сравнительного анализа.

Наблюдаемые частоты генотипов проверяли на соответствие равновесию Харди-Вайнберга с помощью критерия χ^2 Пирсона. Для оценки ассоциации между психоэмоциональным показателем и исследуемыми вариантами генов определялись р-значения коэффициентов соответствующих уравнений логистических бинарных регрессий.

Результаты и обсуждение

Результаты тестирования группы пациентов и контрольной группы по психодиагностическим тестам представлены в таблице 1. Приведены средние групповые значения $M \pm m$ (стандартное отклонение) результатов тестирования по психодиагностическим методикам HADS, PSS-10 и PSS-14.

Как видно из таблицы 1, по всем показателям психоэмоциональный статус пациентов оказался статистически значимо ниже (отличается большим числом баллов), чем в контрольной группе.

Для определения генетического статуса групп, различающихся по психологическим характеристикам, на основании литературных данных разработана панель генетических маркеров, ассоциированных с психоэмоциональным статусом человека, состоящая из 33 полиморфных вариантов генов нейромедиаторных систем мозга. В панель вошли следующие полиморфные варианты генов:

- серотонинергической системы – 5-HTTLPR, 5-HTTVNTR-17, HTR1A (rs6295), HTR2A (rs6313), HTR2A (rs7997012), TPH2 (rs4570625), TPH2 (rs11178997);
- дофаминергической системы – DRD2 (rs6277), DRD2 (rs6275), DRD2 (rs18004), DRD4 (rs1800955), DBH (rs1108580), DBH (rs1611115), COMT (rs4680), COMT (rs165599), DARPP-32 (rs907094), DARPP-32 (rs879606), DARPP-32 (rs3764352);
- норадренергической системы – NET (rs2242446), SLC6A2 (rs5569);

Таблица 1. – Сравнение результатов среднегрупповых значений ($M \pm m$) с использованием t-критерия Уэлча психологического тестирования контрольной группы и группы пациентов
Table 1. – Comparison of the results of psychological testing of the control group and the patient group

Группы/ Тесты	HADS_D	HADS_T	HADS_total	PSS_10	PSS_14
Контроль	4,01±0,12	6,52±0,15	10,5±0,23	25,6±0,26	32,2±0,29
Пациенты	7,52±0,18	8,45±0,19	16,1±0,34	30,8±0,33	40,4±0,32
t-критерий Уэлча	16,36	8,36	13,29	10,44	14,44
p (уровень значимости)	0,01	0,03	0,01	0,01	0,01

- окситоцинергической системы – *OXTR* (*rs53576*);
- ГАМК-ергической системы – *GADI* (*rs3749034*), *GAD* (*rs1978340*), *GABRA2* (*rs279858*);
- иммунной системы – *IL1B* (*rs16944*), *IL1B* (*rs1143643*), *IL6R* (*rs2228145*), *IL6* (*rs1800797*);
- суперсемейства нейротрофинов – *BDNF* (*rs6265*);
- системы гормонов стресса – *FKBP5* (*rs1360780*);
- фолатной системы – *MTHFR* (*rs1801131*), *MTHFR* (*rs1801133*).

Сравнение частот генотипов и аллелей генов серотонинергической системы в исследованных группах

При сравнении генетических профилей групп исследования по полиморфным вариантам генов серотонинергической системы выявлены 4 варианта, частоты которых различаются в группах, 2 – статистически значимо и 2 – на уровне тенденции. Эти результаты приведены в таблице 2.

Таблица 2. – Сравнение частот аллельных вариантов генов серотонинергической системы, различающихся в исследуемых группах

Table 2. – Comparison of the frequencies of allelic variants of the serotoninergic system genes that differ in the study groups

Аббревиатура гена	Аллельный вариант	Контроль, %	Пациенты, %	p
<i>5-HTTLPR</i> $N_K = 412$ $N_{II} = 334$	LL	41,26	48,91	0,017*
	LS	42,48	38,04	0,069
	SS	16,26	13,04	0,408
	L	62,50	67,93	0,028
	S	37,50	32,07	0,028
<i>HTR1A</i> (<i>rs6295</i>) $N_K = 516$ $N_{II} = 531$	GG	25,97	20,90	0,053
	GC	47,09	49,53	0,430
	CC	26,94	29,57	0,345
	G	49,52	45,67	0,078
	C	50,48	54,33	0,078
<i>HTR2A</i> (<i>rs6313</i>) $N_K = 508$ $N_{II} = 530$	CC	40,75	33,77	0,020
	CT	45,28	41,89	0,271
	TT	13,98	24,34	0,0001
	C	63,39	54,72	0,0001
<i>TPH2</i> (<i>rs11178997</i>) $N_K = 518$ $N_{II} = 532$	T	36,61	45,28	0,0001
	TT	88,03	84,75	0,124
	AT	11,20	14,69	0,090
	AA	0,77	0,56	0,678
	T	93,63	92,09	0,175
	A	6,37	7,91	0,175

Примечание – * – жирным шрифтом в таблице указаны статистически значимые различия, курсивом отмечены различия на уровне тенденции

Полиморфизм гена транспортера серотонина 5-HTTLPR – один из самых изучаемых маркеров серотонинергической системы. Его связывают с развитием многих психических расстройств (депрессия, биполярное и тревожные расстройства, повышенный суицидальный риск), а также с личностными расстройствами, проявляющимися тревогой, агрессивностью, низкой стрессоустойчивостью [4].

По нашим данным, в группе пациентов с личностными расстройствами и девиантным поведением частота минорного аллеля SS гена 5-HTTLPR оказалась ниже по сравнению с аналогичным показателем в контрольной группе, а мажорного генотипа LL – выше (табл. 3). Аналогичные результаты получены и в ряде работ, согласно которым для носителей генотипа L/L характерно появление разных депрессивных расстройств [5, 6].

Статистически значимые различия между контрольной группой и пациентами нами были обнаружены также по частотам генотипов и аллелей гена HTR2A (*rs6313*).

Данный полиморфизм ассоциируется с развитием депрессивных состояний, уровнем воспринимаемого стресса и стрессоустойчивостью. Для носителей генотипа C/C характерна высокая стрессоустойчивость, а носительство T/T генотипа обеспечивает склонность к депрессиям, высокий уровень воспринимаемого стресса и низкую стрессоустойчивость [7].

Многочисленные исследования связывают полиморфный вариант *rs6313* с развитием шизофрении и панического расстройства. По данным генетических исследований [7] обнаружено преобладание генотипа T/T у лиц, злоупотребляющих алкоголем, пытавшихся совершить суицид по сравнению с теми, кто не предпринимал таких попыток. Установлено, что неблагоприятное действие окружающей среды, а также наличие T/T генотипа обуславливает перенапряжение человека на работе [8].

Сравнение частот генотипов и аллелей генов дофаминергической системы в исследованных группах

Результаты, полученные при сравнительном генотипировании групп по генам дофаминергической системы, приведены в таблице 3.

Из полученных нами результатов тестирования генов дофаминергической системы очевидно, что статистически различаются между исследованными группами частоты полиморфных вариантов гена DRD2 (*rs6277* и *rs6275*) и гена COMT (*rs165599*). Полученные результаты вполне согласуются с данными литературы. Так, в работах [9, 10] показано, что минорный генотип A/A DRD2 (*rs6277*) чаще встречается у лиц с низкой фенотипической эмоци-

Таблица 3. – Сравнение частот аллельных вариантов генов дофаминергической системы, различающихся в исследуемых группах

Table 3. – Comparison of frequencies of allelic variants of dopaminergic system genes that differ in the study groups

Аббревиатура гена	Аллельный вариант	Контроль, %	Пациенты, %	p
DRD2 (rs6277) N _к = 511 N _п = 527	GG	26,61	28,46	0,505
	GA	51,86	46,11	0,064
	AA	21,53	25,43	0,138
	G	52,54	51,52	0,640
	A	47,46	48,48	0,640
DRD2 (rs6275) N _к = 515 N _п = 529	GG	42,91	41,59	0,665
	GA	45,24	40,08	0,091
	AA	11,84	18,34	0,003
	G	65,53	61,63	0,064
	A	34,47	38,37	0,064
COMT (rs165599) N _к = 516 N _п = 532	AA	41,09	44,36	0,855
	AG	39,92	43,98	0,086
	GG	18,99	11,65	0,008
	A	61,05	66,35	0,128
	G	38,95	33,65	0,128

Таблица 4. – Сравнение частот аллельных вариантов генов норадренергической, ГАМК-ергической и иммунной системы, различающихся в исследуемых группах

Table 4. – Comparison of the frequencies of allelic variants of genes of the noradrenergic, GABA-ergic and immune systems that differ in the study groups

Аббревиатура гена	Аллельный вариант	Контроль, %	Пациенты, %	p
NET (rs2242446) N _к = 508 N _п = 534	TT	48,82	56,37	0,015
	TC	43,11	33,15	0,001
	CC	8,07	10,49	0,180
	T	70,37	72,94	0,194
	C	29,63	27,06	0,194
NET (rs5569) N _к = 515 N _п = 527	GG	45,63	47,02	0,689
	GA	38,83	42,99	0,146
	AA	15,53	9,98	0,007
	G	65,05	68,52	0,094
	A	34,95	31,48	0,094

ональной устойчивостью. У носителей данного генотипа определяется высокая склонность к развитию депрессивных состояний и низкая стрессоустойчивость. Аналогичные характеристики присущи и носителям генотипа А/А гена COMT (rs4680). Этот генотип чаще встречается в группе людей с низкой фенотипической психоэмоциональной устойчивостью и обуславливает высокую склонность к развитию депрессивных состояний тревожности [11, 12]. Для носителей данного генотипа характерны высокий уровень воспринимаемого стресса и низкая стрессоустойчивость [13, 14]. Соответственно, генотип

G/G гена COMT (rs4680) характерен для людей с фенотипической психоэмоциональной устойчивостью. Носителям данного генотипа присущи низкий уровень воспринимаемого стресса и высокая стрессоустойчивость [13, 14].

Сравнение частот генотипов и аллелей генов норадренергической, ГАМК-ергической и иммунной системы в исследованных группах

Результаты, полученные при тестировании групп по генам норадренергической, ГАМК-ергической и иммунной системы, различающиеся в исследованных группах, приведены в таблице 4.

Из 11 исследованных полиморфных вариантов генов этих нейромедиаторных систем статистически значимыми были различия частот 4 вариантов трех генов – NET, GAD1 и IL1B.

Большинство исследований гена NET1 направлено на определение связи полиморфных вариантов гена с синдромом дефицита внимания и гиперактивности (СДВГ) [15]. СДВГ – высоко наследуемое расстройство поведения, проявляющееся в детском возрасте, с нарушениями торможения, увеличением двигательной активности, невнимательности, увеличением риска асоциального поведения.

Литературные данные свидетельствуют о том, что маркером СДВГ служит аллель G rs5569, который характеризуется снижением активности гена [16]. Исследования метаанализа показали, что данный аллель связан с риском большого депрессивного расстройства [17]. Что касается полиморфного варианта 3081T (A3081T, rs28386840), то, согласно данным М. К. Nahn (2009), аллель T связан со снижением экспрессии гена, соответственно, генотип TT выступает одним из маркеров риска развития СДВГ [15].

По литературным данным, мажорный генотип G/G гена GAD1 (rs3749034) – предиктивный в развитии депрессии, для носителей данного генотипа характерны повышенная стрессоустойчивость, снижение психоэмоционального перенапряжения. Минорный генотип А/А встречается у людей с паническим расстройством. Кроме того, минорный аллель обуславливает риск развития шизофрении. Носители аллелей риска GAD1 склонны к депрессии, которая в высокой степени сочетается с паническим расстройством [18, 19].

Данные, представленные в таблице 5, указывают также на различие между контрольной

группой и группой пациентов по частотам гена IL1B (rs16944). Судя по литературным данным, минорный аллель А полиморфного варианта rs16944 гена IL1B ассоциируется с более сильно выраженными симптомами тревоги и депрессии. Данный аллель чаще встречается у лиц с шизофренией [20]. Мажорный генотип G/G гена IL1B способствует формированию повышенной стрессоустойчивости и становится протекторным в развитии тревожных и депрессивных состояний [21].

Таким образом, из исследованных 33 полиморфных вариантов нейромедиаторных систем мозга выявлено 8, частоты которых статистически значимо различаются в исследованных группах, и 3, частоты которых различаются на уровне тенденции. Частоты остальных исследованных нами полиморфных вариантов генов статистически значимо не различаются в группах, однако это не означает, что они не участвуют в формировании психоэмоционального статуса личности, – их вклад менее существенный. Такие сложные признаки, как психоэмоциональные, детерминируются большим количеством генов, и чем больше генов, тем меньше вклад каждого из них, а решающее значение имеет взаимодействие генов.

Полученные нами результаты согласуются с литературными данными и подтверждают возможность использования выявленных наиболее информативных полиморфных вариантов генов в качестве маркеров психоэмоционального статуса [22-24]. Сформирована панель наиболее

информативных полиморфных вариантов генов нейромедиаторных систем мозга для определения психоэмоционального статуса индивида (табл. 5).

Заключение

Разработанная панель генетических маркеров нейромедиаторных систем, ассоциированных с психоэмоциональным статусом, может быть использована для определения индивидуальных психоэмоциональных особенностей индивида, что весьма важно для формирования групп риска и разработки программ коррекции девиантного поведения, пограничных состояний и психических заболеваний.

Сведения о психоэмоциональном статусе личности важны также для профессионального отбора и оптимизации профессиональной деятельности. Для ряда профессий, особенно для представителей экстремальных профессий, – пилотов, авиадиспетчеров, сотрудников МЧС и других, требуется быстро и адекватно отреагировать на возникающую чрезвычайную ситуацию и эффективно оценить риски, связанные с тем или иным принимаемым решением. Поэтому важно на этапе профориентации с помощью ДНК-анализа выяснить, подходит ли потенциальный кандидат на данную должность, выдержит ли сверхнагрузки его нервная система в экстремальных условиях.

Информация о психоэмоциональном статусе человека представляет несомненный интерес также и для криминалистики. Для следствен-

Таблица 5. – Панель генетических маркеров нейромедиаторных систем, ассоциированных с психоэмоциональным статусом индивида

Table 5. – Panel of genetic markers of neurotransmitter systems associated with the psycho-emotional status of an individual

п/п	Аббревиатура гена, rs	Название гена	Позиция на хромосоме
Серотонинергическая система			
1	HTR1A; rs6295	5-hydroxytryptamine receptor 1A	g.4555G>C; chr5: 63258565 (GRCh37. p13)
2	HTR2A; rs6313	5-hydroxytryptamine receptor 2A	g.6230C>T; chr13: 47469940 (GRCh37. p13)
3	TPH2; rs11178997	tryptophan hydroxylase 2	g.4528T>A; chr12:72332153 (GRCh37. p13)
4	5-HTTLPR	serotonin transporter	17q11.2-12/promoter/VNTR 44 пп
Дофаминергическая система			
5	DRD2; rs6277	dopamine receptor D2	g.67543C>T; chr11: 113283453 (GRCh37.p13)
6	DRD2; rs6275	dopamine receptor D2	g.67525T>C; chr11: 113288477 (GRCh37.p13)
7	COMT; rs165599	catechol-O-methyltransferase	g.32519G>A; chr22: 19956781 (GRCh37. p13)
Норадренергическая система			
8	NET; rs2242446	solute carrier family 6 member 2, noradrenaline transporter	g.5884C>T; chr16: 56690425 (GRCh37. p13)
9	NET; rs5569	solute carrier family 6 member 2, noradrenaline transporter	g.47294G>A; chr16: 55731835 (GRCh37. p13)
Гамкергическая система			
10	GAD1; rs3749034	glutamate decarboxylase 1	g.5276G>A; chr2: 171673475 (GRCh37. p13)
Иммунная система			
11	IL1B; rs16944	interleukin 1 beta	g.4490T>C; chr2: 113594867 (GRCh37. p13)

но-розыскных мероприятий важно знать психологический портрет лица, совершившего преступление – есть ли у него склонность к агрессии? «Флегматик» он или «холерик»?

Литература

1. Казанцева, А. В. Молекулярно-генетические основы черт темперамента и личности : автореф. дис. ... канд. биол. наук : 03.00.15 / А. В. Казанцева. – Уфа, 2008. – 23 с. – edn: NKOQVFV.
2. Вовлеченность полиморфных маркеров гена рецептора эстрогена альфа (ESR1) в вариации черт личности / Ю. Ю. Кутлумбетова [и др.] // Вестник Башкирского университета. – 2014. – Т. 19, № 1. – С. 49-53. – edn: XHOQCH.
3. Степанов, В. А. Геномы, популяции, болезни: этническая геномика и персонализированная медицина / В. А. Степанов // Acta Naturae (русскаяязычная версия). – 2010. – Т. 2, № 4(7). – С. 18-34. – edn: NQZRQR.
4. Simultaneous genotyping of four functional loci of human SLC6A4, with a reappraisal of 5-HTTLPR and rs25531 / J. R. Wendland [et al.] // Mol Psychiatry. – 2006. – Vol. 11, № 3. – P. 224-226. – doi: 10.1038/sj.mp.4001789.
5. Role of the serotonin transporter promoter polymorphism in anxiety-related traits / C. M. Mazzanti [et al.] // Arch Gen Psychiatry. – 1998. – Vol. 55, № 10. – P. 936-40. – doi: 10.1001/archpsyc.55.10.936.
6. Association study between the novel functional polymorphism of the serotonin transporter gene and suicidal behaviour in schizophrenia / V. De Luca [et al.] // Eur Neuropsychopharmacol. – 2006. – Vol. 16, № 4. – P. 268-271. – doi: 10.1016/j.euroneuro.2005.09.007.
7. Поликанова, И. С. Связь серотонинового транспортера (5HTT) с развитием утомления / И. С. Поликанова, О. В. Сысоева, А. Г. Тоневицкий // Психологические исследования. – 2012. – Т. 5, № 24. – С. 7. – edn: PBZPGH.
8. Platelet serotonin-2A receptors: a potential biological marker for suicidal behavior / G. N. Pandey [et al.] // Am J Psychiatry. – 1995. – Vol. 152, № 6. – P. 850-855. – doi: 10.1176/ajp.152.6.850.
9. Калимуллина, Л. Б. Анализ ассоциаций по сочетаниям генотипов полиморфных ДНК – локусов (tag 1a и NCOI) DRD2, 256A/G гена SLC6A3 и объемных характеристик миндалевидного комплекса мозга с повышенной тревожностью / Л. Б. Калимуллина, А. В. Ахмадиев, А. Я. Ханнанова // Успехи современного естествознания. – 2011. – № 11. – С. 9-11. – edn: OWBHMx.
10. Association of polymorphisms of dopamine D2 receptor (DRD2), and dopamine transporter (DAT1) genes with schizoid/avoidant behaviors (SAB) / K. Blum // Mol Psychiatry. – 1997. – Vol. 2, № 3. – P. 239-246. – doi: 10.1038/sj.mp.4000261.
11. Ассоциация генов COMT и DRD2 со способностью больных шизофренией к пониманию психического состояния других людей / М. В. Алфимова [и др.] // Журнал неврологии и психиатрии им. С.С. Корсакова. – 2013. – Т. 113, № 8. – С. 50-56. – edn: RBMCMF.
12. Effects of COMT polymorphisms on brain function and behavior in health and disease / A. V. Witte, A. Flöel // Brain Res Bull. – 2012. – Vol. 88, № 5. – P. 418-428. – doi: 10.1016/j.brainresbull.2011.11.012.
13. Dopaminergic network differences in human impulsivity / J. W. Buckholtz // Science. – 2010. – Vol. 329, № 5991. – P. 532. – doi: 10.1126/science.1185778.
14. Meta-analysis shows significant association between dopamine system genes and attention deficit hyperactivity disorder (ADHD) / D. Li [et al.] // Hum Mol Genet. – 2006. – Vol. 15, № 14. – P. 2276-2284. – doi: 10.1093/hmg/ddl152.
15. Further evidence of association between two NET single-nucleotide polymorphisms with ADHD / J. W. Kim [et al.] // Mol Psychiatry. – 2008. – Vol. 13, № 6. – P. 624-630. – doi: 10.1038/sj.mp.4002090.
16. Novel and functional norepinephrine transporter protein variants identified in attention-deficit hyperactivity disorder / M. K. Hahn [et al.] // Neuropharmacology. – 2009. – Vol. 57, № 7-8. – P. 694-701. – doi: 10.1016/j.neuropharm.2009.08.002.
17. Systematic search for variation in the human norepinephrine transporter gene: identification of five naturally occurring missense mutations and study of association with major psychiatric disorders / G. Stöber [et al.] // Am J Med Genet. – 1996. – Vol. 67, № 6. – P. 523-532. – doi: 10.1002/(SICI)1096-8628(19961122)67:6<523::AID-AJMG3>3.0.CO;2-I.
18. Gender differences in associations of glutamate decarboxylase 1 gene (GAD1) variants with panic disorder / H. Weber [et al.] // PLoS One. – 2012. – Vol. 7, № 5. – P. e37651. – doi: 10.1371/journal.pone.0037651.
19. GAD1 alternative transcripts and DNA methylation in human prefrontal cortex and hippocampus in brain development, schizophrenia / R. Tao [et al.] // Mol Psychiatry. – 2018. – Vol. 23, № 6. – P. 1496-1505. – doi: 10.1038/mp.2017.105.
20. IL-1 beta induces the coexpression of both nitric oxide synthase and cyclooxygenase by islets of Langerhans: activation of cyclooxygenase by nitric oxide / J. A. Corbett [et al.] // Biochemistry. – 1993. – Vol. 32, № 50. – P. 13767-13770. – doi: 10.1021/bi00213a002.
21. The interleukin 1 beta (IL1B) gene is associated with failure to achieve remission and impaired emotion processing in major depression / B. T. Baune // Biol Psychiatry. – 2010. – Vol. 67, № 6. – P. 543-549. – doi: 10.1016/j.biopsych.2009.11.004.
22. Ассоциация ряда полиморфизмов генов нейромедиаторных систем с психофизиологическими характеристиками спортсменов / К. В. Жур [и др.] // Молекулярная и прикладная генетика. – 2019. – Т. 26. – С. 136-144. – edn: HRVHIU.
23. Ассоциация метилирования генов нейромедиаторных систем мозга с психоэмоциональными характеристиками человека / И. Б. Моссэ [и др.] // Генетика. – 2021. – Т. 57, № 12. – С. 1415-1422. – doi: 10.31857/S0016675821120110. – edn: GMWGLM.
24. Роль полиморфных вариантов генов дофаминергической системы в формировании психоэмоционального статуса человека / И. Б. Моссэ [и др.] // Доклады Национальной академии наук Беларуси. – 2022. – Т. 66, № 3. – С. 294-300. – doi: 10.29235/1561-8323-2022-66-3-294-300. – edn: DLVRMM.

References

- Kazanceva AV. Molekuljarno-geneticheskiye osnovy chert temperamenta i lichnosti [master's thesis]. Ufa (Russia); 2008. 23 p. edn: NKOVFV. (Russian).
- Kutlumbetova YY, Kazantseva AV, Kanzafarova RF, Malykh SB, Lobaskova MM, Khusnutdinova EK. Role of polymorphic markers of estrogen receptor alpha gene (ESR1) in personality traits variation. *Vestnik Bashkirskogo Universiteta*. 2014;19(1):49-53. edn: XHOQCH. (Russian).
- Stepanov VA. Genomes, Populations and Diseases: Ethnic Genomics and Personalized Medicine. *Acta Naturae (anglojazychnaja versija)*. 2010;2(4(7)):15-30. edn: PAIHLX.
- Wendland JR, Martin BJ, Kruse MR, Lesch KP, Murphy DL. Simultaneous genotyping of four functional loci of human SLC6A4, with a reappraisal of 5-HTTLPR and rs25531. *Mol Psychiatry*. 2006;11(3):224-6. doi: 10.1038/sj.mp.4001789.
- Mazzanti CM, Lappalainen J, Long JC, Bengel D, Naukkarinen H, Eggert M, Virkkunen M, Linnoila M, Goldman D. Role of the serotonin transporter promoter polymorphism in anxiety-related traits. *Arch Gen Psychiatry*. 1998;55(10):936-40. doi: 10.1001/archpsyc.55.10.936.
- De Luca V, Zai G, Tharmalingam S, de Bartolomeis A, Wong G, Kennedy JL. Association study between the novel functional polymorphism of the serotonin transporter gene and suicidal behaviour in schizophrenia. *Eur Neuropsychopharmacol*. 2006;16(4):268-71. doi: 10.1016/j.euroneuro.2005.09.007.
- Polikanova IS, Sysoeva OV, Tonevitsky AG. Association between serotonin transporter (5HTT) and mental fatigue development. *Psychological Studies*. 2012;5(24):7. edn: PBZPGH. (Russian).
- Pandey GN, Pandey SC, Dwivedi Y, Sharma RP, Janicak PG, Davis JM. Platelet serotonin-2A receptors: a potential biological marker for suicidal behavior. *Am J Psychiatry*. 1995;152(6):850-5. doi: 10.1176/ajp.152.6.850.
- Kalimullina LB, Akhmadeev AV, Khannanova AJ. Analysis of associations by the combination of genotypes of polymorphic DNA – loci (tag 1a and NCOI) DRD2, 256A/G gene SLC6A3 and volume characteristics of the amygdala with increased anxiety. *Advances in current natural sciences*. 2011;(11):9-11. edn: OWBHMx. (Russian).
- Blum K, Braverman ER, Wu S, Cull JG, Chen TJ, Gill J, Wood R, Eisenberg A, Sherman M, Davis KR, Matthews D, Fischer L, Schnautz N, Walsh W, Pontius AA, Zedar M, Kaats G, Comings DE. Association of polymorphisms of dopamine D2 receptor (DRD2), and dopamine transporter (DAT1) genes with schizoid/avoidant behaviors (SAB). *Mol Psychiatry*. 1997;2(3):239-46. doi: 10.1038/sj.mp.4000261.
- Alfimova MV, Golimbet VE, Korovaitseva GI, Aksenova EV, Lezheiko TV, Abramova LI, Kolesina NYu, Anua IM, Savelieva TM. The association of COMT and DRD2 gene polymorphisms with a cognitive ability to understand others in schizophrenic patients. *S. S. Korsakov journal of neurology and psychiatry*. 2013;113(8):50-56. edn: RBMCMF. (Russian).
- Witte AV, Flöel A. Effects of COMT polymorphisms on brain function and behavior in health and disease. *Brain Res Bull*. 2012;88(5):418-428. doi: 10.1016/j.brainresbull.2011.11.012.
- Buckholtz JW, Treadway MT, Cowan RL, Woodward ND, Li R, Ansari MS, Baldwin RM, Schwartzman AN, Shelby ES, Smith CE, Kessler RM, Zald DH. Dopaminergic network differences in human impulsivity. *Science*. 2010;329(5991):532. doi: 10.1126/science.1185778.
- Li D, Sham PC, Owen MJ, He L. Meta-analysis shows significant association between dopamine system genes and attention deficit hyperactivity disorder (ADHD). *Hum Mol Genet*. 2006;15(14):2276-84. doi: 10.1093/hmg/ddl152.
- Kim JW, Biederman J, McGrath CL, Doyle AE, Mick E, Fagerness J, Purcell S, Smoller JW, Sklar P, Faraone SV. Further evidence of association between two NET single-nucleotide polymorphisms with ADHD. *Mol Psychiatry*. 2008;13(6):624-30. doi: 10.1038/sj.mp.4002090.
- Hahn MK, Steele A, Couch RS, Stein MA, Krueger JJ. Novel and functional norepinephrine transporter protein variants identified in attention-deficit hyperactivity disorder. *Neuropharmacology*. 2009;57(7-8):694-701. doi: 10.1016/j.neuropharm.2009.08.002.
- Stöber G, Nöthen MM, Pörzgen P, Brüß M, Bönisch H, Knapp M, Beckmann H, Propping P. Systematic search for variation in the human norepinephrine transporter gene: identification of five naturally occurring missense mutations and study of association with major psychiatric disorders. *Am J Med Genet*. 1996;67(6):523-32. doi: 10.1002/(SICI)1096-8628(19961122)67:6<523::AID-AJMG3>3.0.CO;2-I.
- Weber H, Scholz CJ, Domschke K, Baumann C, Klauke B, Jacob CP, Maier W, Fritze J, Bandelow B, Zwanzger PM, Lang T, Fehm L, Ströhle A, Hamm A, Gerlach AL, Alpers GW, Kircher T, Wittchen HU, Arolt V, Pauli P, Deckert J, Reif A. Gender differences in associations of glutamate decarboxylase 1 gene (GAD1) variants with panic disorder. *PLoS One*. 2012;7(5):e37651. doi: 10.1371/journal.pone.0037651.
- Tao R, Davis KN, Li C, Shin JH, Gao Y, Jaffe AE, Gondre-Lewis MC, Weinberger DR, Kleinman JE, Hyde TM. GAD1 alternative transcripts and DNA methylation in human prefrontal cortex and hippocampus in brain development, schizophrenia. *Mol Psychiatry*. 2018;23(6):1496-1505. doi: 10.1038/mp.2017.105.
- Corbett JA, Kwon G, Turk J, McDaniel ML. IL-1 beta induces the coexpression of both nitric oxide synthase and cyclooxygenase by islets of Langerhans: activation of cyclooxygenase by nitric oxide. *Biochemistry*. 1993;32(50):13767-70. doi: 10.1021/bi00213a002.
- Baune BT, Dannlowski U, Domschke K, Janssen DG, Jordan MA, Ohrmann P, Bauer J, Biros E, Arolt V, Kugel H, Baxter AG, Suslow T. The interleukin 1 beta (IL1B) gene is associated with failure to achieve remission and impaired emotion processing in major depression. *Biol Psychiatry*. 2010;67(6):543-9. doi: 10.1016/j.biopsych.2009.11.004.
- Zhur KV, Mosse IB, Kilchevsky AV, Kukhtinskaya LV, Charykova IA. Associations of polymorphic variants of a number of neurotransmitter system genes with athlete psychophysiological characteristics. *Molekuljarnaja i prikladnaja genetika*. 2019;26:136-144. edn: HRVHIU. (Russian).
- Mosse IB, Sedlyar NG, Mosse KA, Shulinsky RS, Kilchevsky AV, Babenko AS. Association between Methylation of Neuromediator Brain System Genes and Psychoemotional Human Characteristics. *Russian Journal of Genetics*. 2021;57(12):1424-1429. doi: 10.1134/S1022795421120115. edn: HSKHEE. (Russian).

24. Mosse IB, Kukhtinskaya LV, Sedliar NG, Dokukina TV, Kilchevsky AV. Role of the gene polymorphic variants of the dopaminergic system in the formation of the human psycho-emotional status. *Doklady of the*

National Academy of Sciences of Belarus. 2022;66(3):294-300. doi: 10.29235/1561-8323-2022-66-3-294-300. edn: DLVRMM. (Russian).

GENES OF THE BRAIN NEUROTRANSMITTER SYSTEMS DETERMINING THE HUMAN PSYCHOEMOTIONAL STATUS

**I. B. Mosse¹, N. G. Sedlyar¹, K. A. Mosse¹, E. P. Yanchuk¹, T. V. Dokukina²,
O. P. Glebko², V. N. Shadenko², A. A. Vankovich²**

¹*Institute of Genetics and Cytology of the National Academy of Sciences of Belarus,
Minsk, Belarus*

²*Republican Research and Practice Center for Mental Health, Minsk, Belarus*

Background. In recent decades, there has been a significant interest worldwide in the clarification of the genetic mechanisms of the human psychoemotional status. The identification of genetic markers associated with psychoemotional status expands the possibilities of considering individual characteristics in career guidance, as well as in choosing methods of individual psychotherapy.

Purpose. To identify the most informative polymorphic variants of genes associated with the human psychoemotional status.

Material and methods. Psychological and molecular genetic testing was conducted among representatives of two groups of the Belarusian population: a control group (518 people) and a group of patients with personality disorders and deviant behavior (534 people).

The following psychological testing methods were used: PSS-10 and PSS-14 – Russian-language versions of the Perceived Stress Scale-10, HADS-T – a test that measures symptoms of anxiety, and HADS-D – a test that measures symptoms of depression.

DNA isolated from buccal epithelial cells was used as biological material for molecular genetic research. Genomic DNA was isolated using an extraction kit from Primetech LLC (Belarus). DNA concentration was assessed using a Qubit fluorimeter (Invitrogen, USA), as well as a Promega GloMax® Explorer Multimode Microplate Reader (USA).

Results. A total of 33 polymorphic variants of genes of the brain neurotransmitter systems have been studied. 8 polymorphic variants were found to have statistically significant different frequencies in the studied groups, and 3 ones to have frequencies that differ at the level of tendency.

Conclusions. The results obtained made it possible to form a panel of the most informative polymorphic variants of genes of the brain neurotransmitter systems, which can be used to determine individual psycho-emotional characteristics.

Keywords: psychoemotional status, genetic polymorphism, neurotransmitter systems.

For citation: Mosse IB, Sedlyar NG, Mosse KA, Yanchuk EP, Dokukina TV, Glebko OP, Shadenko VN, Vankovich AA. Neurotransmitter brain system genes determining the human psychoemotional status. *Journal of the Grodno State Medical University.* 2024;22(1):33-40. <https://doi.org/10.25298/2221-8785-2024-22-1-33-40>

Конфликт интересов. Авторы заявляют об отсутствии конфликта интересов.

Conflict of interest. The authors declare no conflict of interest.

Финансирование в рамках мероприятия «Разработать методики определения статуса генетических локусов и прижизненной модификации участков ДНК, влияющих на психоэмоциональный статус человека» НТП Союзного государства «ДНК-идентификация».

Financing within the framework of the project "Development of a methodology for determining the status of genetic loci and lifetime modification of DNA sites affecting the psychoemotional status of a person" of the research-and-technological program of the Union State of Russia and Belarus "DNA Identification".

Соответствие принципам этики. Исследование одобрено локальным этическим комитетом.

Conformity with the principles of ethics. The study was approved by the local ethics committee.

Об авторах / About the authors

*Моссе Ирма Борисовна / Mosse Irma, e-mail: i.mosse@igc.by, ORCID: 0009-0001-0929-3810.

Седляр Никита Геннадьевич / Sedlyar Nikita, ORCID: 0009-0008-0088-8333.

Моссе Константин Альфредович / Mosse Konstantin, ORCID: 0009-0006-2237-6908.

Янчук Евгения Петровна / Yanchuk Evgeniya, ORCID: 0009-0000-7508-426X.

Докукина Татьяна Васильевна / Dokukina Tatyana, ORCID: 0000-0001-5147-8192.

Шаденко Виктория Николаевна / Shadenko Victoria, ORCID: 0000-0003-0037-6131.

Глебо Ольга Петровна / Glebko Olga, ORCID: 0009-0007-8749-4582.

Ванькович Анастасия Александровна / Vankovich Anastasia, ORCID: 0009-0003-0612-3044.

* – автор, ответственный за переписку / corresponding author

Поступила / Received: 04.10.2023

Принята к публикации / Accepted for publication: 23.01.2024