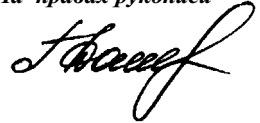


*На правах рукописи*



**ГАЙСИНА ДАРЬЯ АЛЕКСАНДРОВНА**

**АНАЛИЗ АССОЦИАЦИЙ ГЕНОВ  
НЕЙРОМЕДИАТОРНЫХ СИСТЕМ  
С АГРЕССИВНЫМ ПОВЕДЕНИЕМ ЧЕЛОВЕКА**

**03.00.15 - генетика**

**Автореферат  
диссертации на соискание учёной степени  
кандидата биологических наук**

**Уфа - 2004**

**Работа выполнена в Институте биохимии и генетики Уфимского  
научного центра Российской академии наук**

**Научный руководитель:** доктор биологических наук, профессор  
Хуснутдинова Эльза Камилевна

**Официальные оппоненты:** доктор биологических наук, профессор  
Спицын Виктор Алексеевич

кандидат биологических наук, с.н.с.  
Мустафина Ольга Евгеньевна

**Ведущая организация:** ФГУП «ГосНИИгенетика»

Защита диссертации состоится «27» апреля 2004 г. в 14<sup>00</sup> часов на заседании Регионального диссертационного совета КМ 002.133.01 при Институте биохимии и генетики УНЦ РАН по адресу: 450054, Уфа, просп. Октября, 69.

С диссертацией можно ознакомиться в Научной библиотеке Уфимского научного центра РАН.

Автореферат разослан «26» марта 2004 г.

Ученый секретарь

Регионального диссертационного совета



Гималов Ф.Р.

## ОБЩАЯ ХАРАКТЕРИСТИКА РАБОТЫ

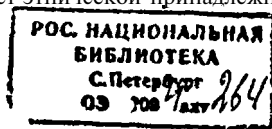
**Актуальность проблемы.** Агрессивное поведение (АП) - действия, нацеленные на причинение морального, физического и иного ущерба (вплоть до полного уничтожения) другому существу или объекту (внешне направленное агрессивное поведение, ВН АП), а также самому себе (само направленное агрессивное, или суицидальное поведение, СП).

Согласно мировой статистике, самоубийство и убийство входят в первую десятку в ряду причин смертности и представляют важную социальную проблему в большинстве развитых стран. В России среднегодовая статистика по уровню убийств (1994-1997 гг.) - 20,5 человека на 100 тыс. населения, по степени суицида— 39,7 на 100 тыс. населения. Критический уровень, установленный ВОЗ, составляет 20 на 100 тыс. населения, таким образом, в России уровень самоубийств выше критического в два раза. При этом, как правило, частота попыток самоубийства на порядок превышает частоту заверщенного суицида (ВОЗ, 2001).

Люди значительно отличаются друг от друга по склонности к агрессии. Установлено, что АП приблизительно вдвое чаще наблюдается среди мужчин по сравнению с женщинами. 80-90% убийств совершается мужчинами. Смертность в результате суицида среди мужчин гораздо выше (в России - в 6 раз), чем среди женщин. В тоже время женщины чаще, чем мужчины предпринимают попытки самоубийства.

АП — сложный многофакторный признак. Согласно результатам семейных и близнецовых исследований, как генетические (коэффициент наследуемости равен 40-54%), так и разнообразные средовые факторы вносят вклад в формирование АП.

Как показали результаты нейробиологических исследований, изменения в функционировании нейромедиаторных систем мозга лежат в основе ВН АП и СП, что свидетельствует в пользу общности биологических механизмов этих форм поведения (Mann, 1998). Поэтому в качестве главных генов - кандидатов АП рассматриваются гены серотонин — и дофаминергической систем мозга (Arango, 2003). При молекулярно-генетических исследованиях любого многофакторного признака, принципиально важным является учет этнической принадлежности об-



следованных лиц (Bishop, Sham, 2000). Генетическая структура этноса включает сумму частот самых разных генов, а частота того или иного генотипа является результатом отбора по какому-либо признаку, зависящему от социально-демографических, климатических и прочих факторов. В частности, показано, что популяции, относящиеся к финно-угорской языковой группе народов (финны, венгры, удмурты, др.) имеют повышенный риск СП. Согласно гипотезе о влиянии этногенетического фактора, на ранних стадиях угро-финского этногенеза некоторые поведенческие особенности, предрасполагающие к самоубийству, были зафиксированы в генофонде нации (Kondrichin, 1995; Marusic, Farmer, 2001).

Цель работы — изучение предрасположенности к формированию агрессивных форм поведения по полиморфным вариантам генов серотонин — и дофаминергической систем.

Задачи исследования:

1. Провести в группах лиц с агрессивным поведением и в контроле оценку частот генотипов и аллелей полиморфных маркеров генов:

- рецептора 1В серотонина (*G861C*);
- рецептора 2А серотонина (*A1438G*);
- переносчика серотонина (*5-HTTLPR* и *5-HTIVNTR*);
- рецептора D2 дофамина (***Taq1 A***);
- переносчика дофамина (*VNTR*);
- триптофангидроксилазы A218C);
- моноаминооксидазы А (EcoRV);
- катехол-0-метилтрансферазы (*Vall58Met*);
- Alu - элемента ***Ya5NBC361***.

2. Провести анализ ассоциаций по 10 полиморфным маркерам генов - кандидатов с внешне направленной формой агрессивного поведения у лиц, совершивших насильственные преступления.

3. Провести анализ ассоциаций по 10 полиморфным маркерам генов - кандидатов с суицидальным поведением, с учетом половой и этнической принадлежности обследованных лиц.

**Научная новизна исследования.** Впервые в Республике Башкортостан создана коллекция ДНК лиц с АП. Впервые в популяциях русских и татар по 10 полиморфным локусам генов рецепторов и переносчиков дофамина, серотонина, ферментов (*ТРИ, MAOA, COMT*), а также Alu-элемента Ya5NBC361 изучена наследственная предрасположенность к внешне направленному агрессивному поведению у лиц, совершивших тяжкие и особо тяжкие преступления, и у лиц, совершивших попытки суицида. По отдельным полиморфным ДНК-локусам и их сочетаниям впервые определен относительный риск АП. Установлено, что полиморфизмы ряда изученных генов предрасположенности ассоциированы с риском АП в зависимости от его типа, от этнической и половой принадлежности у лиц с СП.

**Научно-практическая значимость работы.** Полученные данные представляют интерес для понимания молекулярно-генетических механизмов формирования АП, а также позволяют предложить новые направления в разработке подходов для оценки групп риска СП и ВН АП. На основе полученных результатов исследования в Республиканской психиатрической больнице г. Уфы проводится медико-генетическое консультирование пациентов и их родственников с целью профилактики АП, часто сопутствующего различным психическим заболеваниям. Результаты исследования могут быть использованы при чтении спецкурсов на факультетах биологии, психологии, социологии, в медицинских ВУЗах, на курсах повышения квалификации медицинских и социальных работников, психологов.

**Положения, выносимые на защиту:**

1. **Полиморфные маркеры генов *HTR1B, HTR2A, SLC6A4, DRD2, ТРИ, COMT* и Alu-элемента *Ya5NBC361* ассоциированы с внешне направленной или само направленной формами агрессивного поведения.**

2. **Выявлены молекулярно-генетические маркеры общие для суицидальной и внешне направленной форм агрессивного поведения.**

3. **Полиморфные локусы генов *HTR1B, COMT, DRD2*, Alu-элемента *Ya5NBC361* ассоциированы с внешне направленной формой агрессии.**

4. **Полиморфные локусы генов *COMT* и *HTR2A* ассоциированы с суицидальным поведением в популяциях и русских и татар.**

5. Выявлены молекулярно-генетические маркеры риска суицидального поведения, которые характеризуются этнической и половой специфичностью.

6. Наблюдается сочетанный эффект генотипов в обусловленности относительного риска ВН АП ( $COMT^*H/^*H - HTR1B^*G/^*G$  и  $COMT^*H/^*H - DRD2^*A2/^*A2 - HTR1B^*G/^*G$ ) и СП ( $5-HTTVNTR^*12/^*10 - 5-HTTLPR^*L/^*L$ ,  $HTR1B^*G/^*G - 5-HTTVNTR^*12/^*10 - 5-HTTLPR^*L/^*L$ ,  $HTR1B^*G/^*C - 5-HTTVNTR^*12/^*12 - 5-HTTLPR(^*L/^*L + ^*S/^*S)$ ,  $5-HTTVNTR^*12/^*10 - TPH^*A/^*A$ ,  $5-HTTVNTR^*10/^*10 - TPH^*C/^*C$ ,  $COMT^*H/^*H - HTR2A^*A/^*A$ ,  $COMT^*L/^*L - HTR2A^*G/^*G$ ).

Апробация диссертации. Результаты исследования были представлены на научной конференции молодых ученых РБ «Медицинская наука — 2002» (Уфа, 2002), научно-практической конференции «Медицина будущего» (Сочи, 2002), конференции «Актуальные проблемы современной генетики» (Москва, 2003), международных конференциях Геном Человека (Канкун, Мексика, 2003), Европейского общества генетиков человека (Бирмингем, Великобритания, 2003), 3-й Европейско-Американской школе по судебной генетике и клинических курсах по молекулярной и клеточной медицине (Загреб, Хорватия, 2003), 1-м Международном конгрессе «Мозг и поведение» (Тессалоники, Греция, 2003), Всероссийской научно-практической конференции «Современные достижения клинической генетики» (Москва, 2003).

**Публикации.** По материалам диссертации опубликовано 12 печатных работ, из них - 3 статьи.

**Структура и объем диссертации.** Работа изложена на 180 страницах машинописного текста. Состоит из введения, обзора литературы, описания материалов и методов исследования, результатов и их обсуждения, заключения, выводов и библиографического списка (включает 262 работы отечественных и зарубежных авторов). Диссертация иллюстрирована 12 рисунками и 25 таблицами.

## СОДЕРЖАНИЕ РАБОТЫ

### Материалы и методы исследования

Материалы исследования. Материалом исследования послужили образцы ДНК 380 лиц с агрессивным поведением, среди них 197 мужчин, осужденных за совершение насильственных преступлений, и находящихся в момент забора крови в местах лишения свободы на территории РБ и 193 (82 - татары, 111 - русские) мужчин (70) и женщин (123), совершивших попытки самоубийства и находящихся в момент забора крови в реанимационном отделении 21 больницы г. Уфы. Контрольную группу составили 301 доброволец, соответствующих по возрасту, полу (213 мужчин и 88 женщин) и этнической принадлежности (русские - 144, татары - 157), не состоящие на учете у психиатра и нарколога и отрицающие у себяотягощенную наследственность по психическим заболеваниям.

Методы исследования. ДНК была выделена из лимфоцитов периферической крови с использованием метода, описанного Мэтью (Mathew, 1984). Амплификация изученных локусов проводилась с помощью метода полимеразной цепной реакции синтеза ДНК (ПЦР) на амплификаторе «Тершик» производства г. Пушкино с использованием ДНК-полимеразы *Termus aquations* производства фирмы «Биотекс», г. Москва. Для определения нуклеотидных замен использовали метод анализа ПДРФ. ПЦР-продукты расщепляли соответствующими рестриктазами *HincU*, *MspI*, *TaqI* A, *NheI*, *EcoRV*, *Hsp92II*. Продукты амплификации анализировались электрофоретически после окрашивания гелей бромистым этидием с последующей визуализацией ДНК в УФ-свете.

Статистическая обработка полученных данных проводилась с использованием пакета программ «Statistica for Window's 5.0» (StatSoft), программного обеспечения MS Excel 98 (Microsoft) и компьютерной программы RxC (Rows x Columns) (Roff, Bentzen, 1989). Для проверки соответствия эмпирического распределения частот генотипов теоретически ожидаемому равновесному распределению Харди-Вайнберга использовался модифицированный критерий  $\chi^2(P)$ , определяемый с помощью программы RxC по алгоритму, описанному D. Roff и P. Bentzen (1989). При попарном сравнении частот генотипов и аллелей в группах больных и здоро-

вых лиц использовался критерий  $\chi^2(P)$  для таблиц сопряженности 2x2 с поправкой Йетса на непрерывность. Значения статистических критериев определялись, по программе в составе пакета «Statistica for Windows 5.0» (StatSoft).

Сила ассоциации оценивалась в значениях показателя соотношения шансов (odds ratio, OR) по формуле  $(a*d)/(b*c)$ , где а и b - число лиц соответственно с наличием и с отсутствием маркера среди больных; с и d - число лиц соответственно с наличием и с отсутствием маркера среди здоровых.

### Результаты и обсуждение

#### *Анализ распределения частот генотипов и аллелей изученных полиморфных ДНК-локусов в контрольных группах*

В контроле была проведена оценка частот аллелей и генотипов полиморфных локусов с учетом этнического происхождения, а также половой принадлежности обследованных лиц.

Между контрольными группами русских и татар выявлены достоверные различия в распределении частот аллелей и генотипов ряда генов - кандидатов агрессивного поведения. В группе здоровых татар генотип *HTR1B\*С/\*С* и 5-*HTTVNTR\*12/\*12* имели достоверно более высокую частоту встречаемости, по сравнению с этнической группой русских. В группе здоровых женщин по сравнению с мужчинами частота аллеля *ТРН\*С* была достоверно выше. Между группами здоровых мужчин и женщин были показаны статистически значимые различия в распределении частот генотипов и аллелей Alu-элемента *Ya5NBC361*. Частота генотипа *Ya5NBC361\*1/\*1* была выше у женщин, а генотипа *Ya5NBC361\*D/\*D* — у мужчин.

#### *Анализ ассоциаций полиморфных маркеров генов - кандидатов с риском агрессивного поведения*

##### **Анализ ассоциаций полиморфного маркера *G861C* гена *HTR1B***

В характере распределении частот генотипов и аллелей гена *HTR1B* выявлены достоверные различия между контролем и группой лиц с ВН АП, СП, и между подгруппами лиц с СП разной этнической принадлежности (табл. 1).



Таблица 1

Распределение частот аллелей и генотипов полиморфного маркера *G861C* гена *HTR1B* в обследованных группах

Группы	N	Частоты генотипов			Частоты аллелей	
		*G/*G	*G/*C	*C/*C	*G	*C
Контроль (в целом)	227	0,38	0,51	0,11	0,64	0,36
Контроль (русские)	140	0,39	0,55	0,06	0,66	0,34
Контроль (татары)	87	0,38	0,44	0,18	0,60	0,40
ВН АП	146	0,55	0,36	0,09	0,73	0,27
СП (в целом)	186	0,49	0,43	0,07	0,71	0,29
СП (русские)	104	0,59	0,34	0,08	0,75	0,25
СП (татары)	82	0,38	0,56	0,06	0,66	0,34

Генотип *HTR1B*\*G/\*G ассоциирован с риском ВН АП (OR = 1,94, 95CI% 1,19-3,19), СП в общей группе пациентов (OR = 1,56, 95CI% = 1,04 – 2,35) и в группе лиц с СП, русских по этнической принадлежности (OR = 2.26, 95%CI 1,30-3,92).

Генотип *HTR1B*\*G/\*C маркирует пониженный риск ВН АП (OR = 0,54, 95CI% 0,33-0,89), и СП у русских (OR = 0,42, 95CI% 0,24-0,73), генотип *HTR1B*\*C/\*C - СП у татар ( $\chi^2 = 4,79$ , df = 1, P = 0,029, OR = 0,29, 95CI% 0,09-0,89).

Таким образом, полиморфный маркер *G861C* гена *HTR1B* ассоциирован с АП, что согласуется с результатами ряда авторов (Lappalainen, 1998; New, 2001). Huang с коллегами (1999) сообщили об ассоциации аллеля *HTR1B*\*G с пониженным содержанием *HTR1B* рецепторов в мозге жертв суицида. Нуклеотидная замена G на C в 861 положении является «молчащей», так как она не приводит к изменению аминокислотной последовательности белковой структуры рецептора 1В серотонина. Следовательно, ассоциация полиморфного маркера *G861C* с пониженным уровнем активности рецепторов может быть объяснена непрямым эффектом на процесс транскрипции или его равновесным сцеплением с каким-либо функционально значимым полиморфизмом.

### Анализ ассоциаций полиморфного маркера *A1438G* гена *HTR2A*

Согласно результатам настоящего исследования, в группе лиц с СП по сравнению с контролем отмечено достоверное снижение доли гомозигот *HTR2A\*G/\*G* ( $OR = 0,61$ , 95С1% 0,39-0,97), и увеличение доли генотипов, несущих аллель *HTR2A\*A* ( $OR = 1,62$ , 95С1% 1,03-2,56). Различия в характере распределения частот генотипов в группе лиц с СП по сравнению с контролем статистически не значимы, тогда как различия в распределении частот аллелей достоверные (рис. 1).

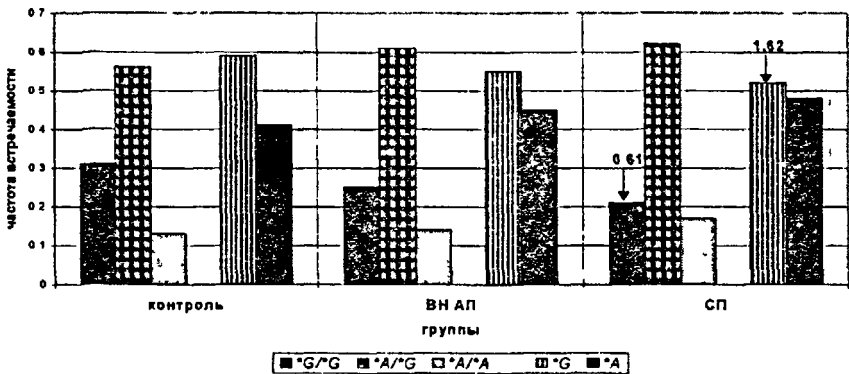
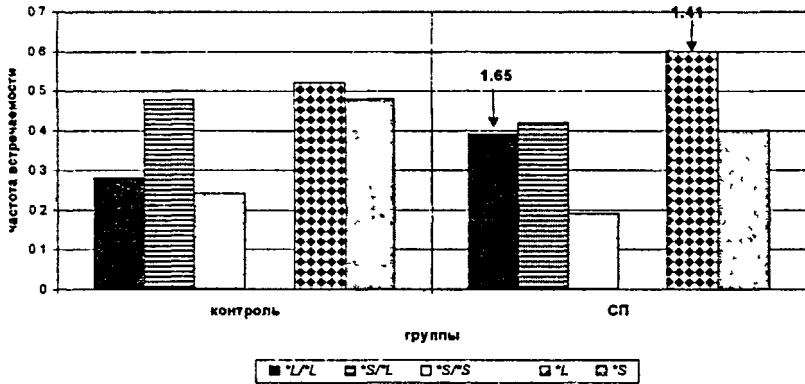


Рис. 1. Распределение частот аллелей и генотипов полиморфного маркера *A1438G* гена *HTR2A* в обследованных группах

Таким образом, ген *HTR2A* ассоциирован с СП, но не с ВН АП. Результаты исследований иностранных авторов о вовлеченности данного гена в СП противоречивы. Наряду с сообщениями о положительной ассоциации (Сао, 2001), известны исследования, в которых не подтвердилась ассоциация гена *HTR2A* с СП в европейских (Du et al., 2001; Geijer et al., 2000; Bondy et al., 2000) или азиатских (Оно et al., 2001) популяциях. Это может быть объяснено сложной природой нарушений поведения, вовлеченностью многочисленных генов и их взаимодействием при формировании данных форм поведения, а также гетерогенностью обследованных групп.

**Анализ ассоциаций полиморфных маркеров *S-HTTLPR*  
и *5-HTIVNTR* гена *SLC6A4***

Анализ ассоциаций *5-HTTLPR* полиморфного маркера гена *SLC6A4* выявил достоверные различия в распределении частот аллелей между группами лиц с СП разной этнической принадлежности; между больными русскими и контролем. Показано, что генотип *SLC6A4\*L\*L* ассоциирован с риском СП в популяции русских (OR = 1,65, 95%CI 0,99-2,75) (рис. 2).



**ис. 2. Распределение частот генотипов и аллелей полиморфного маркера *5-HTTLPR* гена *SLC6A4* в контроле и группе лиц с СП русской этнической принадлежности**

Исследования культуральных линий лимфоцитов человека показали, что *5-HTTLPR\*L\*L* лимфоциты экспрессируют больше переносчика серотонина, чем *5-HTTLPR\*L\*S* или *5-HTTLPR\*S\*S* клетки (Lesch et al., 1996). Таким образом, пониженное содержание переносчика серотонина в орбитальной префронтальной коре у жертв суицида (Arango et al., 1995; Mann et al., 2000) может свидетельствовать об ассоциации короткой формы *5-HTTLPR\*S\*S* с СП, что подтверждено в ряде работ (Bondy et al., 2000; Bellivier et al., 2000; Courter et al., 2001). Однако другие авторы сообщили об ассоциации аллеля *5-HTTLPR\*L* и генотипа *5-HTTLPR\*L\*L* с СП (Du et al., 1999), АП при болезни Альцгеймера (Sukonick et al., 2001), шизофренией (Зайнуллина, 2002).

Частота генотипа **5-HTTVNTR\*12/10** повышена в группе лиц с СП (OR = 1,55, 95%С1 1,04-2,32), в подгруппе женщин (OR = 1,86, 95%С1 1,16-2,98) и в подгруппе пациентов русской национальности (OR = 1,79, 95%С1 1,01-3,16) (табл. 2). Сравнительный анализ частоты данного генотипа в разных подгруппах свидетельствует, что генотип **5-HTTVNTR\*12/\*10** является маркером риска СП у женщин, русских и татар по этнической принадлежности, а в популяции русских - у мужчин. Генотип **5-HTTVNTR\*12/\*12** связан с пониженным риском СП в общей группе пациентов (OR = 0,67,95%С1 0,45-1,02) и в подгруппе женщин (OR = 0,56,95%С1034-0,92).

Таблица 2

Распределение частот генотипов и аллелей полиморфного маркера **5-HTTVNTR** гена **SLC6A4** в обследованных группах

Группы	N	Частоты генотипов					Частоты аллелей		
		*12/ *10	*12/ *12	*10/ *10	*12/ *9	*10/ *9	*12	*10	*9
Контроль (в целом)	301	0,39	0,44	0,14	0,02	0,01	0,64	0,34	0,02
Контроль (русские)	144	0,40	0,38	0,17	0,02	0,03	0,59	0,39	0,02
Контроль (татары)	157	0,38	0,50	0,11	0,01	0	0,69	0,30	0,01
ВН АП	183	0,44	0,42	0,11	0,01	0,02	0,64	0,34	0,02
СП (в целом)	169	0,50	0,35	0,12	0,02	0,01	0,61	0,38	0,01
СП (русские)	90	0,54	0,30	0,14	0,02	0	0,58	0,40	0,02
СП (татары)	79	0,45	0,40	0,12	0,01	0,02	0,63	0,35	0,02
СП (женщины)	107	0,54	0,31	0,13	0,02	0	0,59	0,40	0,01
СП (мужчины)	62	0,42	0,42	0,11	0,02	0,03	0,64	0,34	0,02

Исследования на эмбрионах трансгенных мышей показали, что данный полиморфный регион влияет на экспрессию переносчика серотонина (MacKenzie, Quinn, 1999).

Ранее выявлена ассоциация полиморфного маркера **5-HTTVNTR** с острым алкогольным психозом (Юрьев, 2001), опийной наркоманией в (Галева с

соав., 2002), шизофренией (Зайнуллина, 2002) в разных популяциях Волго-Уральского региона.

### Анализ ассоциаций полиморфного маркера *TaqI* гена *DRD2*

В группе лиц с ВН АП отмечено достоверное увеличение доли гомозигот *DRD2*\*A2/\*A2 (OR = 1,59, 95CI% 1,04 - 2,41) и аллеля *DRD2*\*A2 (OR = 1,46, 95%CI 1,03 - 2,06) по сравнению с контрольной группой (рис. 3).

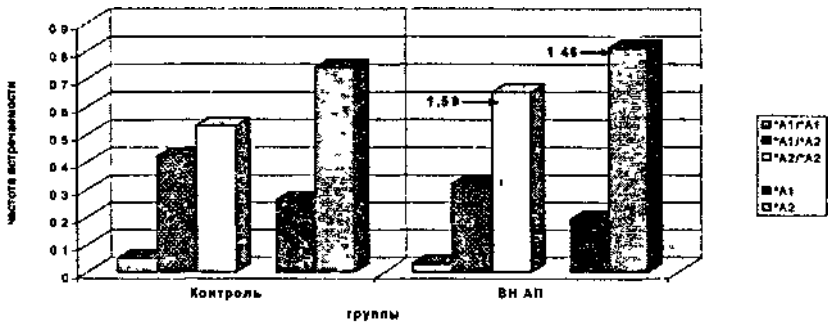


Рис. 3. Распределение частот аллелей и генотипов полиморфного маркера *TaqI* А гена *DRD2* в контроле и группе лиц с ВН АП

Наши данные согласуются с результатами ряда авторов об ассоциации генотипа *DRD2* \*A2/\*A2 с поведенческими расстройствами (Галеева с соав., 2001; Голимбет с соав., 2001). Показано, что плотность D2 рецепторов дофамина в мозге снижается в ряду генотипов *DRD2* \*A2/\*A2, *DRD2* \*A1/\*A2 и *DRD2* \*A1/\*A1 (Thompson, 1997). Таким образом, *TaqI* А полиморфизм может являться важным биологическим маркером экспрессии и функции D2 рецептора дофамина.

Анализ ассоциаций полиморфных маркеров *VNTR* гена *SLC6A3* и *EcoRV*-ПДРФ гена *MAOA* не подтверждает вовлеченность данных генов в предрасположенность к АП в обследованных нами группах.

### Анализ ассоциаций полиморфного маркера *A218C* гена *TRH*

Результаты настоящего исследования свидетельствуют о достоверном повышении частоты генотипа *TRH*\*A/\*A (OR = 2,04, 95%CI 0,90-4,72) и аллеля

*TRH\*А* (OR = 1,69, 95%CI 1,08-2,63), снижение частоты генотипа *TRH\*С/\*С* (OR = 0,51, 95%CI 0,26-1,02) в группе женщин с СП по сравнению с контрольной группой женщин (табл. 3).

Таблица 3

Распределение частот генотипов и аллелей полиморфного маркера *A218C* гена *TRH* в обследованных группах

Группы	N	Частоты генотипов			Частоты аллелей	
		*А/*С	*А/*А	*С/*С	*А	*С
Контроль (в целом)	182	0,49	0,21	0,30	0,47	0,53
Контроль (мужчины)	110	0,50	0,25	0,25	0,50	0,50
Контроль (женщины)	72	0,47	0,15	0,38	0,39	0,61
Контроль (русские)	111	0,48	0,18	0,34	0,42	0,58
Контроль (татары)	71	0,50	0,25	0,24	0,51	0,49
ВН АП	125	0,48	0,25	0,26	0,43	0,57
СП (в целом)	181	0,49	0,27	0,24	0,51	0,49
СП (мужчины)	66	0,47	0,26	0,27	0,49	0,51
СП (женщины)	115	0,50	0,27	0,23	0,39	0,61
СП (русские)	102	0,48	0,27	0,25	0,52	0,48
СП (татары)	77	0,49	0,25	0,26	0,49	0,51

TRH -фермент, лимитирующий биосинтеза серотонина. Поскольку было сообщено об ассоциации полиморфного локуса *A218C* гена *TRH* с пониженным уровнем 5-ГИУК в СМЖ у осужденных лиц с алкогольной зависимостью и импульсивной агрессией (Nielsen et al., 1994), ген *TRH* оказался одним из первых генов-кандидатов агрессивного поведения.

Полученные нами результаты согласуются с данными ряда авторов, сообщающих об ассоциации аллеля *TRH\*А* и/или генотипа *TRH\*А/\*А* с попытками суицида у лиц с депрессией или диагнозом расстройства настроения (Mann et al., 1997; Buresi et al., 1997), с попытками суицида, совершенными насильственными способами (Abbar et al., 2001).

### Анализ ассоциаций полиморфного маркера *Vall58Met* гена *COMT*

В характере распределении частот генотипов и аллелей гена *COMT* выявлены достоверные различия между контролем и группой лиц с ВН АП, между контролем и группой лиц СП (рис. 4).

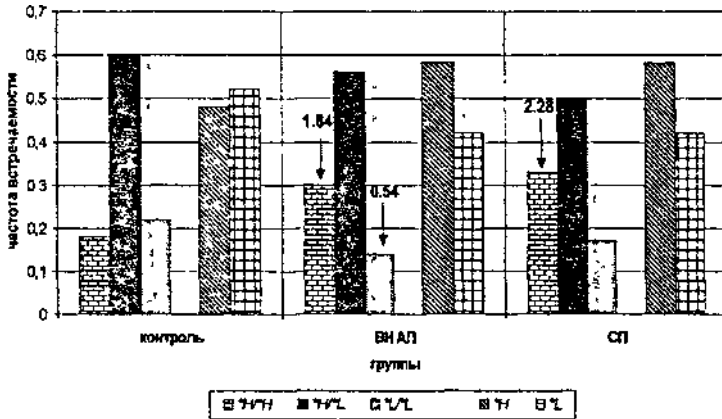


Рис. 4. Распределение частот аллелей и генотипов полиморфного маркера *Val158Met* гена *COMT* в обследованных группах

Генотип *COMT\*H/H* является маркером риска как ВН АП (OR = 1,84, 95%CI 1,08-3,16), так и СП в этнических группах русских и татар (OR = 2,28, 95%CI 1,39-3,77). Выявлен маркер устойчивости к ВН АП - генотип *COMT\*L/L* (OR = 0,54, 95%CI 0,30-0,97).

*VallSSMet* является функциональным полиморфизмом гена *COMT* - замена G (гуанина) на A (аденин) в 158 положении приводит к снижению активности фермента в 3-4 раза (Lachman et al., 1996).

В ряде предыдущих работ было сообщено об ассоциации генотипа определяющего менее активную форму фермента *COMT\*L/L* с АП (Lachman et al., 1998; Nolan et al., 2000; Strous et al., 1997,2003). В противоречии с результатами данных исследований находится работа Jones с соавторами (2001), в которой сообщается об ассоциации между генотипом *COMT\*H/H* и повышенным уровнем агрессии у больных шизофренией европейского происхождения. В ра-

боте Зайнуллиной (2002) выявлена ассоциация между генотипом *COMT\*H\*H* и шизофренией в этнических группах башкир, татар и русских.

### Анализ ассоциаций Alu-элемента *Ya5NBC361*

Alu-последовательности представляют собой наиболее распространенное семейство коротких диспергированных повторяющихся последовательностей (SINEs) в геноме человека. Alu-опосредованные механизмы нарушения нормальной функции гена являются причиной 0,3 % всех генетических болезней человека (Deininger, Batzer, 2002). *Ya5NBC361* инсерция локализована на 7 хромосоме в районе p213. (Carroll et al, 2001). В характере распределении частот генотипов и аллелей *Ya5NBC361* выявлены достоверные различия между контрольной группой мужчин и группами мужчин с внешне направленным агрессивным поведением, и совершивших попытки суицида; между группой лиц с суицидальным поведением и контролем в целом; между пациентами и контролем в популяции русских (табл. 4).

Таблица 4

Распределение частот генотипов и аллелей Alu-элемента *Ya5NBC361* в обследованных группах

Группы	N	Частоты генотипов			Частоты аллелей	
		*D/*D	*I/*D	*I/*I	*D	*I
Контроль (в целом)	247	0,53	0,34	0,12	0,71	0,29
Контроль (мужчины)	178	0,57	0,34	0,09	0,74	0,26
Контроль (женщины)	69	0,43	0,36	0,20	0,62	0,38
Контроль (русские)	112	0,63	0,28	0,09	0,77	0,23
Контроль (татары)	135	0,45	0,40	0,15	0,65	0,35
ВН АП	187	0,31	0,49	0,20	0,55	0,45
СП (в целом)	187	0,34	0,47	0,19	0,58	0,42
СП (мужчины)	68	0,25	0,50	0,25	0,50	0,50
СП (женщины)	119	0,39	0,46	0,15	0,62	0,38
СП (русские)	101	0,29	0,50	0,21	0,54	0,46
СП (татары)	83	0,38	0,45	0,17	0,55	0,45



Маркерами повышенного риска внешне направленного агрессивного поведения у мужчин являются генотипы, несущие инсерцию *Ya5NBC361*: ***\*I/\*I*** (OR = 2,49, 95%CI = 1,28-4,92) и ***\*I/\*D*** (OR = 1,92, 95%CI 1,23-3,01); суицидального поведения в целом — ***\*I/\*D*** (OR = 1,73, 95%CI 1,15-2,60), у мужчин - генотипы ***\*I/\*I*** (OR = 3,38, 95%CI 1,50-7,64) и ***\*I/\*D*** (OR = 1,97, 95%CI 1,07-3,61), в популяции русских - ***\*I/\*D*** (OR = 2,67, 95%CI 1,45-4,91).

Генотип ***\*D/\*D*** является маркером пониженного риска внешне направленного агрессивного поведения (OR = 0,33, 95%CI 0,21-0,52), суицидального поведения в общей группе пациентов (OR = 0,44, 95%CI 0,29-0,67) и в популяции русских (OR = 0,23, 95%CI 0,13-0,43).

Сравнительный анализ частоты генотипов риска в разных подгруппах свидетельствует, что инсерции *Ya5NBC361* ассоциирована с суицидальным поведением: у мужчин, независимо от их этнической принадлежности; у пациентов русской национальности, независимо от их половой принадлежности.

#### **Анализ ассоциаций по сочетаниям генотипов**

Анализ ассоциаций по сочетаниям генотипов полиморфных локусов генов *COMT* и *DRD2*, *COMT* и *HTR1B*, а также *COMT*, *DRD2* и *HTR1B* с внешне направленным агрессивным поведением, показал, маркерами повышенного риска являются сочетания генотипов ***COMT\*H/\*H – DRD2\*A2/\*A2*** (OR = 1.81, 95%CI 0.95-3.49), ***COMT\*H/\*H – HTR1B\*G/\*G*** (OR = 2.72, 95%CI 1.00-7.65), ***COMT\*H/\*H – DRD2\*A2/\*A2– HTR1B\*G/\*G*** (OR = 4.24, 95%CI 1.25-15.78).

В молекулярно-генетических исследованиях суицидального поведения особый акцент был сделан на изучении роли серотонинергической системы (Mann, Arango, 1998; Du et al., 2001). Нами проведен анализ ассоциаций сочетаний генотипов *5-HTTLPR* и *5-HTTVNTR* маркеров гена *SLC6A4*, а также сочетаний генотипов данных ДНК-маркеров с геном *HTR1B*, с суицидальным поведением в группе лиц русской этнической принадлежности. Выявлены маркеры повышенного риска суицидального поведения - сочетания генотипов ***5-HTTVNTR\*12/\*10 – 5-HTTLPR\*L/\*L*** (OR = 2.07, 95%CI 0.92-4.68) и

*HTR1B\*G/\*G – 5-HTTVNTR\*12/\*10 – 5-HTTLPR\*L/\*L* (OR = 3.89, 95%CI 1.28-12.66); выявлен маркер пониженного риска суицидального поведения - сочетание генотипов *HTR1B\*G/\*C – 5-HTTVNTR\*12/\*12 – 5-HTTLPR(\*L/\*S+\*S/\*S)* (OR=0.34,95%С10.12-0.93).

В литературе имеются данные, свидетельствующие об ассоциации ряда генов серотонинергической системы с суицидальным поведением только у женщин (Vasa-Garcia et al., 2002). Анализ ассоциаций по сочетаниям генотипов генов *SLC6A4 (5-HTTVNTR)* и *TPH* с суицидальным поведением в группе женщин выявил генетический маркер повышенного риска - сочетание генотипов

*5-HTTVNTR\*12/\*10 – TPH\*A/\*A* (OR = 5.82, 95%CI 1.22-37.90); маркер пониженного риска - сочетание генотипов *5-HTTVNTR\*10/\*10 – TPH\*C/\*C* (OR = 0.17,95%СП.22-37.90).

Нами проведен анализ по частотам сочетания генотипов генов *COMT* и *HTR2A* в группах лиц с суицидальным поведением и контроле. Маркер повышенного риска суицидального поведения - сочетание генотипов *COMT\*H/H – HTR2A\*A/\*A* (OR = 3.21, 95%CI = 0.96-11.82), маркер пониженного риска – сочетание генотипов *COMT\*L/\*L – HTR2A\*G/\*G* (OR = 0.38, 95%CI = 0.13-1.11).

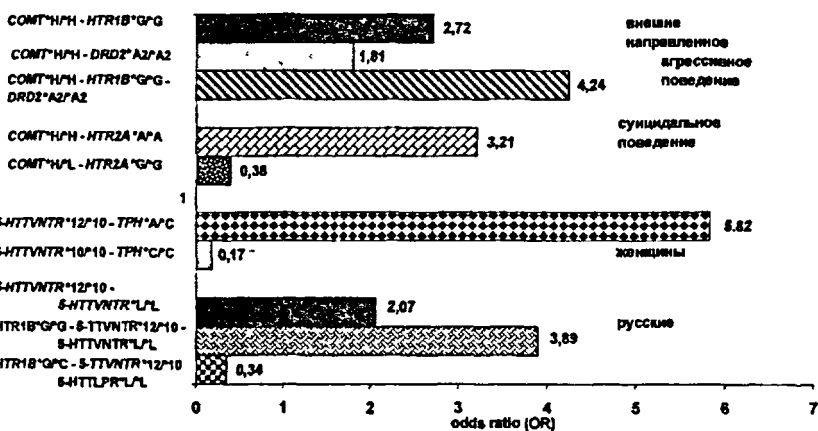


Рис. 5. Маркеры повышенного и пониженного риска агрессивного поведения по сочетаниям генотипов кандидатных генов

## ВЫВОДЫ

1. На основе созданной коллекции образцов ДНК лиц с внешне направленной агрессией (197 человек), с суицидальным поведением (193 человека) и здоровых лиц, соответствующих по возрасту, полу и этническому происхождению (301 человек), определены частоты встречаемости генотипов и аллелей 10 полиморфных локусов генов *HTR1B* и *HTR2A*, *SLC6A4*, *DRD2*, *SLC6A3*, *TPH*, *MAOA*, *COMT*, *Alu* - элемента *Ya5NBC361*.
2. Полиморфные локусы генов *HTR1B* и *COMT*, *Alu* – элемента *Ya5NBC361* ассоциированы с суицидальной и внешне направленной формами агрессивного поведения.
3. Генетическими маркерами повышенного риска внешне направленной агрессии являются генотипы: *HTR1B\*G/\*G* (OR = 1,94), *DRD2\*A2/\*A2* (OR = 1,59), *COMT\*H/\*H* (OR = 1,84), *Ya5NBC361 \*V\*1* (OR = 2,49) и *Ya5NBC361\*V\*D* (OR = 1,92); а также сочетания генотипов: *COMT\*H/\*H – HTR1B\*G/\*G* (OR = 2,72) и *COMT\*H/\*H – DRD2\*A2/\*A2 – HTR1B\*G/\*G* (OR = 4,24). Генетическими маркерами пониженного риска - генотипы *HTR1B\*G/\*C* (OR = 0,54), *COMT\*L/\*L* (OR = 0,54), *Ya5NBC361\*D/\*D* (OR = 0,33).
4. В этнической группе русских генетическими маркерами повышенного риска суицидального поведения являются генотипы: *HTR1B\*G/\*G* (OR = 2,26), *5-HTTLPR\*L/\*L* (OR = 1,65) и *5-HTTVNTR\*12/\*10* (OR=1,79) гена *SLC6A4*, – *5-HTTLPR\*L/\*L* (OR = 2,07), *HTR1B\*G/\*G – 5-HTTVNTR\*12/\*10 – 5-HTTLPR\*L/\*L* (OR = 3,89). Генетическими маркерами пониженного риска – генотипы: *HTR1B\*G/\*C* (OR = 0,42), *Ya5NBC\*D/\*D* (OR = 0,23), а также сочетание генотипов *HTR1B\*G/\*C – 5-HTTVNTR\*12/\*12 – 5-HTTLPR(\*L/\*L + \*S/\*S)* (OR = 0,34), в этнической группе татар – генотип *HTR1B\*C/\*C* (OR = 0,29):
5. Генетическими маркерами повышенного риска суицидального поведения в популяциях русских и татар у женщин являются генотипы: *5-HTTVNTR\*12/\*10* (OR = 1,86), *TPH\*A/\*A* (OR = 2,41), а также сочетание генотипов *5-HTTVNTR\*12/\*10 – TPH\*A/\*A* (OR = 5,82); у мужчин - генотипы *Ya5NBC361*

**\*I/\*I (OR = 3,38) и Ya5NBC361\*I/\*D (OR = 1,97).** Генетическими маркерами пониженного риска- генотип **TPH\*C/\*C (OR = 0,51)**; а также сочетание генотипов **5-HTTVNTR\*10/\*10 – TPH\*C/\*C (OR = 0,17).**

6. Полиморфные локусы генов *COMT* и *HTR2A* ассоциированы с суицидальным поведением в популяциях и русских, и татар. Генетическими маркерами повышенного риска суицидального поведения являются аллель ***HTR2A\*A*** (OR = 1,58), генотип ***COMT\*H/\*H*** (OR = 2,28), сочетание генотипов ***COMT\*H/\*H – HTR2A\*A/\*A*** (OR = 3,21). Маркерами пониженного риска - генотип ***HTR2A\*G/\*G*** (OR = 0,61), а также сочетание г е н о ***COMT\*H/\*H – HTR2A\*G/\*G*** (OR=0,38).

### СПИСОК ПУБЛИКАЦИЙ ПО ТЕМЕ ДИССЕРТАЦИИ

1. Романенко Д.А., Юрьев Е.Б., Хуснутдинова Э.К. Поиск генов, участвующих в формировании агрессивности человека // Сборник научных трудов конференции учёных Республики Башкортостан «Научный прорыв - 2002». - Уфа, 2002.-С. 18.
2. Романенко Д.А., Юрьев Е.Б. Анализ ассоциаций TaqI-рестриционного полиморфизма ДНК-локуса гена D2 рецептора дофамина с агрессивным поведением // Материалы Республиканской конференции молодых учёных РБ «Медицинская наука - 2002». - Уфа, 2002. - С. 71.
3. Романенко Д.А., Юрьев Е.Б., Хуснутдинова Э.К. Изучение полиморфных ДНК-локусов в генах нейромедиаторной системы у лиц с агрессивным поведением // Материалы научно-практической конференции «Медицина будущего». -Сочи, 2002.-С. 40.
4. Гайсина Д.А., Юрьев Е.Б., Габдулхатов Р.М., Хуснутдинова Э.К. Изучение 5HTTLPR и VNTR полиморфных ДНК-локусов гена переносчика серотонина у лиц с суицидальным поведением разной этнической принадлежности // Материалы конференции «Актуальные проблемы современной генетики». - Москва, 2003.-С. 34.
5. Gaysina D., Jurjev E., Khusnutdinova E. An association analysis of molecular-genetic markers of some candidate genes with suicidal behaviour and criminal violence // Abstracts of Human Genom Meeting - Cancun, 2003. - P. 30.

6. Gaysina D., Jurjev E., Khusnutdinova E. An analysis of 5HT2A,SLC6A4, COMT polymorphisms in tatar and Russian suicide attempters // Abstracts of European Human Genetics Conference. - Birmingham, 2003. - European Journal of Human Genetics. 2003. - V.7. - P. 548.
7. Гайсина Д.А., Юрьев Е.Б., Хуснутдинова Э.К. Изучение ассоциации ряда полиморфных ДНК - локусов серотонинергической системы с суицидальным поведением // Медицинская генетика. - 2003. - № 6. - С. 278-281.
8. Gaysina D., Juryev E., Khusnutdinova E. Association analysis of some molecular-genetic markers with criminal violence // Abstracts of the third European-American school in forensic genetics and Mayo clinical course in advanced molecular and cellular medicine. - Zagreb, 2003. - P. 42.
9. Гайсина Д.А., Юрьев Е.Б., Хуснутдинова Э.К. Ассоциация полиморфных ДНК-локусов генов дофаминергической системы и фермента катехол-ортометилтрансферазы с суицидальным поведением // Тезисы Всероссийской научно-практической конференции "Современные достижения клинической генетики", Москва, 2003. - Медицинская генетика. - 2003. - № 10. - С. 408/
10. Gaysina D., Juryev E., Khusnutdinova E. The 2A and the 1B serotonin receptor genes as candidate genes of suicidal behavior // Abstracts of the 1<sup>st</sup> International Congress on Brain and Behaviour. - Thessaloniki, 2003. - Annals of General Hospital Psychiatry. - V2 (1). - 2003. - S 104.
11. Гайсина Д.А., Юрьев Е.Б., Гумерова Р.Б., Габдулхатов Р.М., Хуснутдинова Э.К.. Ассоциация полиморфных ДНК - локусов гена D2 рецептора дофамина и гена переносчика дофамина с агрессивным поведением // Медицинская генетика. - 2004. - № 3. - С. 136-139.
12. Gaysina D., Jurjev E., Gabdulhatov R., Khusnutdinova E. Association study of the serotonin 2A and 1B receptor genes with suicidal behavior in two different populations from Russia // Balkan Journal of Medical Genetics. - 2004. - V.6 (1&2). - P. 234-237.

## Список сокращений и обозначений

АП - агрессивное поведение

ВН АП - внешне направленное агрессивное поведение

ВОЗ - Всемирная организация здравоохранения

ПДРФ - полиморфизм длины рестрикционных фрагментов

СП - суицидальное поведение

95% CI- (confidence interval) доверительный интервал

COMT - катехол-0-метилтрансфераза

DRD2 - рецептор D2 дофамина

HTR1B - рецептор 1B серотонина,

HTR2A -рецептор 2A серотонина

МАОА - моноаминоксидаза А

N — количество наблюдений

OR- (odds ratio) соотношение шансов

P - вероятность

SLC6A4 -переносчик серотонина,

SLC6A3 - переносчик дофамина,

ТРИ - триптофангидроксилаза

VNTR - варьирующее число tandemных повторов

**ГАЙСИНА ДАРЬЯ АЛЕКСАНДРОВНА**

**АНАЛИЗ АССОЦИИ ГЕНОВ НЕИРОМЕДИАТОРНЫХ  
СИСТЕМ С АГРЕССИВНЫМ ПОВЕДЕНИЕМ ЧЕЛОВЕКА**

Автореферат

диссертации на соискание учёной степени

кандидата биологических наук

Издательская лицензия № 06788 от 01.11.2001 г.

ООО «Издательство «Здравоохранение Башкортостана»  
450077, РБ, г. Уфа, ул. Ленина, 3, тел. (3472) 22-73-50, факс 22-37-51.

Подписано в печать 23.032004 г. Формат 60x84/16.

Гарнитура Times New Roman. Бумага офсетная.

Усл. печ. л. 1,4. Уч.-изд. л. 1,5.

Тираж 100. Заказ № 100.

6582