

УДК 575.599.9

## ПОЛИМОРФИЗМ ГЕНА РЕЦЕПТОРА СЕРОТОНИНА (5HTR2A) И ОСОБЕННОСТИ ЛИЧНОСТИ

© 2004 г. В. Е. Голимбет\*, М. В. Алфимова, Н. Г. Митюшина

Научный центр психического здоровья Российской академии медицинских наук, Москва, 117152

Поступила в редакцию 17.07.2003 г.

Известно, что межличностные различия по таким чертам темперамента, как тревожность, невротизм, избегание ущерба, обусловлены, в том числе, и присутствием различных аллелей генов, участвующих в обмене серотонина. Ассоциация инсерционного-делеционного полиморфизма гена переносчика серотонина с этими чертами была выявлена ранее. В настоящей работе изучена связь полиморфных аллелей гена рецептора серотонина типа 2A (5HTR2A) с личностными характеристиками, измеряемыми с помощью нескольких опросников. Обнаружена ассоциация двух полиморфных маркеров гена 5HTR2A, T102C и A1438G, с вариабельностью некоторых особенностей аффективно-личностной сферы, относящихся к интегральным характеристикам темперамента, а именно эмоциональностью, активностью и социабельностью (общительностью). Значимые различия выявлены только между гетерозиготными и гомозиготными носителями обоих полиморфных маркеров. Гетерозиготные носители аллелей A1/A2 (T102C) характеризовались низким уровнем черт тревожного ряда, а также высокими оценками по шкале Гипомания и низкими – по шкале Социальная интроверсия по сравнению с гомозиготными, что свидетельствует о более высокой активности и социабельности гетерозигот. Носители генотипа A/G (A1438G) отличались от гомозигот G/G более низким уровнем социальной интроверсии и более низкими значениями по шкале Отсутствие близких друзей, что указывает на их большую общительность. Полученные результаты позволяют предположить, что полиморфные аллели гена рецептора серотонина ассоциированы с чертами личности у психически здоровых людей.

*Ключевые слова:* черты личности, ген рецептора серотонина, генетический полиморфизм.

Одним из важных достижений исследования генома человека является обнаружение полиморфизма нуклеотидных последовательностей ряда генов моноаминергических систем, связанного с такими чертами личности, как активность и тревожность.

Для измерения этих черт темперамента используют психологические тесты. Так, согласно опроснику С.Р. Клонингера – Temperament and Personality Inventory (TCI, 1987), активность оценивается по шкале “поиск новизны”. Индивиды с высокими оценками этого показателя импульсивны, раздражительны, склонны нарушать правила, преграждающие им доступ к тому, что, как они полагают, доставит удовольствие или позволит встряхнуться (противоположный полюс – конвенциальность, приверженность правилам). Тревожность измеряют, например, с помощью Шкалы личностной тревожности Спилбергера (STAI), а также оценивают по уровню невротизма (личностный опросник Айзенка (EPI) или опросник NEO PI (NEO Personality Inventory)) или по шкале “избегание ущерба” (TCI). Люди с высокими значениями по шкале “избегание ущерба” ха-

рактеризуются антипационной тревожностью, застенчивостью, утомляемостью, страхом перед опасностью и неизвестностью (противоположный полюс – оптимизм, смелость, энергичность).

К настоящему времени получены данные, позволяющие сделать вывод о том, что межличностные различия по тревожности и активности обусловлены, в том числе и полиморфизмом генов, участвующих в обмене серотонина и дофамина.

Обнаружена ассоциация инсерционно-делеционного полиморфизма гена переносчика серотонина с чертами тревожного ряда [1–7]. В частности показано, что носители короткого аллеля, для которого характерен низкий уровень транскрипционной активности, отличаются более высокими значениями по шкале “избегание вреда” опросника TCI и более высоким уровнем невротизма, измеряемого с помощью теста NEO PI.

Изучение полиморфных аллелей гена рецептора дофамина, DRD4, отличающихся по числу повторов, показало, что у носителей более длинного аллеля оценки по шкале “поиск новизны” (TCI), отражающей особенности регуляции активности, выше, чем у носителей коротких аллелей [8–12]. Обнаружена также ассоциация между признаком “поиск новизны” и коррелирующим с

\* Эл. почта: golimbet@online.ru

ним признаком экстраверсия и расположенным в области промотора однонуклеотидным полиморфизмом того же гена ( $-521C/T$ ). У лиц с генотипом *C/C* отмечены более высокие оценки этих признаков, чем у носителей генотипа *T/T* [13, 14].

Описана ассоциация функционального полиморфизма в промоторной области гена моноаминоксидазы А с такими личностными чертами, как агрессивность и импульсивность [15]. Оказалось, что мужчины – носители аллелей, связанных с более низкой активностью фермента, отличаются меньшей выраженностью этих признаков. Также обнаружена связь полиморфных аллелей гена триптофангидроксилазы с агрессивностью и раздражительностью [16].

Найдена ассоциация полиморфных маркеров гена катехол-О-метилтрансферазы с выраженностью шизотипических черт [17], при этом в группе носителей генотипа, связанного с высокой активностью фермента, выявлены большие значения признаков, измеряемых с помощью опросника Schizotypal Personality Questionnaire (SPQ-74). Вариабельность выраженности шизоидных черт, измеряемых с помощью теста ММРІ, связана с генетическим полиморфизмом гена переносчика серотонина, при этом для носителей аллеля с высоким уровнем экспрессии характерен профиль личности, свидетельствующий о большей выраженности шизоидных особенностей [18].

К сожалению, описанные ассоциации не позволяют сделать окончательного заключения о роли упомянутых генетических вариантов в проявлении черт личности, поскольку положительные результаты не были подтверждены в повторных исследованиях.

В то же время, не найдено ассоциации некоторых генов моноаминергических систем с личностными особенностями, хотя их роль в нейрохимическом метаболизме и предполагает ее существование. Это касается, в частности, полиморфных аллелей гена рецептора серотонина типа 2А (*5HTR2A*), при изучении ассоциации которых с признаками, измеряемыми с помощью ТСІ, ранее получили отрицательные результаты [19].

Один из генов, предположительно связанных с выраженностью черт личности, это ген *5HTR2A*. Этот ген кодирует рецепторы, широко представленные в гиппокампе и передней коре головного мозга. Ген *5HTR2A*, локализованный на хромосоме 13, содержит несколько полиморфных участков, из которых наиболее подробно изучены два однонуклеотидных полиморфизма – *T102C* в интроне 2 и *A1438G* в промоторной области. Установлено, что эти полиморфные участки находятся в неравновесии по сцеплению [20].

Посмертное изучение головного мозга психически здоровых людей показало, что носители разных аллелей полиморфного маркера *T102C*

различаются по количеству мРНК *5HTR2A* и соответствующего белкового продукта [21]. При этом у носителей генотипа *A2/A2* отмечен более низкий уровень экспрессии гена.

Ранее была обнаружена ассоциация генотипа *A2/A2* с шизофренией [22–25], а также с отдельными ее клиническими проявлениями, характерными для более тяжелой формы с хроническим течением [26, 27] и резистентностью к антипсихотическим средствам [28]. Отмечена также ассоциация генотипа *G/G* (*A1438G*) гена *5HTR2A* с более тяжелым течением шизофрении [29].

Предполагается, что черты личности могут служить промежуточными фенотипами психических заболеваний [30]. С этой точки зрения актуально также изучение связи полиморфных аллелей гена *5HTR2A* с особенностями личности.

Следует отметить, что поиск ассоциации полиморфных аллелей гена *5HTR2A* с признаками, измеряемыми с помощью ТСІ, не увенчался успехом [19].

В настоящей работе сделана попытка изучения этой связи при одновременном применении нескольких опросников, измеряющих черты личности. Такой подход позволяет оценить больший спектр признаков и таким образом выделить личностные характеристики, которые могут быть ассоциированы с определенным генотипом.

## УСЛОВИЯ ЭКСПЕРИМЕНТА

Обследованы 157 психически здоровых индивидов без отягощенной эндогенными психозами наследственности (64 мужчины, 93 женщины, средний возраст  $32.6 \pm 13.8$  лет). Все они считали себя русскими и проживали в Москве и Московской области. Критериями исключения являлись тяжелые соматические заболевания и образование менее 8 классов. После информирования о целях исследования и получения добровольного согласия на участие в нем каждому испытуемому было предложено сдать кровь для выделения ДНК и заполнить ряд психологических тестов.

Для оценки личностных черт использовали русскоязычные версии психологических тестов: Личностный опросник Айзенка (ЕРІ) [31], Методу многостороннего исследования личности (русская адаптированная версия известного теста ММРІ) [32], Шкалу личностной тревожности Спилбергера (СТАІ) [33], опросники Temperament and Character Inventory (ТСІ) [34] и Schizotypal Personality Questionnaire (SPQ-74) [35].

ЕРІ включает в себя 57 вопросов и позволяет оценить личностные характеристики по двум шкалам: Экстраверсия/Интроверсия и Невротизм (в диапазоне от 0 до 24 баллов). В качестве коррекционной шкалы присутствует шкала “Ложь”.

**Тест ММРІ** содержит 377 утверждений и состоит из трех коррекционных (L, F, K) и 10 клинических диагностических шкал (Ипохондрия, Депрессия, Истерия, Психопатия, Мужественность–Женственность, Паранойя, Психастения, Шизофрения, Гипомания, Социальная интроверсия). Верхней границей нормальных колебаний принято считать 70 Т баллов.

**Шкала личностной тревожности теста STAI** состоит из 20 вопросов и оценивает обычное состояние испытуемого (личностная тревожность). По данным Ю.Л. Ханина [33], который адаптировал методику для российской популяции, оценки в диапазоне 20–34 балла соответствуют низкому уровню тревожности, 35–44 – среднему, более 46 баллов – высокому.

**ТСІ** включает 125 вопросов и позволяет оценить выраженность четырех осей темперамента в структуре индивидуальности: поиск новизны, избегание вреда, зависимость от вознаграждения и настойчивость. Кроме того, он оценивает три оси характера: Самонаправленность, Сотрудничество, Трансцендентность Я. Тест переведен и адаптирован сотрудниками отдела психологии НЦПЗ РАМН.

**SPQ-74** состоит из 74 вопросов, с помощью которых можно оценить 9 диагностических признаков, присущих шизотипическому расстройству, в соответствии с классификацией психических болезней DSM-III-R, используемой в США: Идеи отношения, Повышенная социальная тревожность, Странные верования и магическое мышление, Необычные ощущения и восприятие, Странное поведение, Отсутствие близких друзей, Странная речь, Ограниченный аффект, Подозрительность. Факторно-аналитические исследования показали, что эти признаки образуют три фактора: фактор когнитивно-перцептивного дефицита, включающий в себя вопросы из шкал Идеи отношения, Магическое мышление, Необычность восприятия, Подозрительность; фактор межличностных отношений – шкалы Социальная тревожность, Отсутствие близких друзей, Ограниченный аффект, Подозрительность; и фактор дезорганизации – шкалы Странное поведение, Странная речь. Перевод и адаптация теста также выполнены в отделе психологии НЦПЗ РАМН.

**ДНК из венозной крови** выделяли с помощью фенол-хлороформного метода. Для определения аллельного полиморфизма *T102C* полимеразную цепную реакцию (ПЦР) проводили в 30 мкл реакционной смеси следующего состава: 67 мМ Трис-HCl, рН 8,8, 16,7 мМ сульфат аммония, 1,5 мМ хлорид магния, 0,2 мМ каждого dNTP, 1–5 ед. акт. *Taq*-полимеразы, 100 нг геномной ДНК. В реакционную смесь вносили по 50 нг каждого праймера: 5'-TCTGCTACAAGTTCTGGC-3' и 5'-CTG-CAGCTTTTCTCTAG-3'.

Проводили 30 циклов ПЦР по следующей программе: денатурация – 94°C, 1 мин; отжиг праймеров – 62°C, 45 с; синтез цепи ДНК – 72°C, 1,5 мин, в том числе первая денатурация 3 мин, последний синтез цепи – 5 мин. ПЦР-продукт длиной 342 п. н. (аллель *A1*) инкубировали с рестриктазой *MspI*, а затем разделяли полученные фрагменты 126 и 216 п. н. (аллель *A2*) в 3%-ном агарозном геле.

**Аллельный полиморфизм A1438G гена 5HTR2A** определяли с помощью ПЦР с праймерами 5'-AAGCTGCAAGGTAGCAACAGC-3' и 5'-AACCAACTTATTTTCCSTACCAC-3'.

После денатурации (4 мин, 95°C) проводили 30 циклов амплификации по схеме: денатурация – 20 с, 95°C; отжиг праймеров – 1 мин, 60°C; синтез цепи ДНК – 30 с, 72°C. Затем пробы выдерживали 10 мин при 72°C и охлаждали. Для выявления аллелей 10 мкл реакционной смеси обрабатывали 5 ед. акт. рестриктазы *MspI* в течение 12 ч при 37°C. Продукты рестрикции разделяли с помощью электрофореза в 2%-ном агарозном геле.

В результате данной реакции аллель *A* длиной 468 п. н. остается интактным, а аллель *G* подвергается расщеплению с образованием двух фрагментов – 224 и 244 п. н.

**Статистическую обработку данных** проводили с использованием дисперсионного, регрессионного и факторного анализов с введением поправки Бонферрони для попарных сравнений (программы Statistica для Windows и GraphPAD Prizm версия 3.02.2001). Применяли анализ главных факторов (Principal factor analysis) с последующим Варимакс-вращением.

## РЕЗУЛЬТАТЫ И ОБСУЖДЕНИЕ

Частоты генотипов гена *5HTR2A* в изученной выборке соответствовали распределению Харди-Вайнберга.

Результаты психологического обследования показали, что значения всех изученных характеристик, связанных с личностными особенностями, не выходили за пределы нормы и соответствовали средним нормативным значениям.

При сопоставлении результатов генотипирования маркера *T102C* гена *5HTR2A* с личностными характеристиками, измеренными с помощью опросников EPI, STAI, ММРІ, не обнаружено значимых различий в выраженности этих характеристик между носителями гомозиготных генотипов (*A1/A1* и *A2/A2*). Однако гетерозиготы *A1/A2* значительно отличались от гомозигот *A1/A1* и *A2/A2* по уровню личностной тревожности (STAI) ( $t = 2.2$ ,  $p = 0.017$ ;  $t = 2.6$ ,  $p = 0.012$ ) и выраженности социальной интроверсии (ММРІ) ( $t = 2.8$ ,  $p = 0.006$ ;  $t = 2.3$ ,  $p = 0.025$ ) (табл. 1). Носители генотипа *A1/A2* имели наиболее низкие значения этих показателей. Выявлена также тенденция к различию

**Таблица 1.** Личностные характеристики психически здоровых людей, измеряемые с помощью опросников EPI, STAI, MMPI, и генотипы полиморфных маркеров T102C и A1438G гена 5HTR2A

Шкала	Генотип T102C			Генотип A1438G		
	A1/A1	A1/A2	A2/A2	A/A	A/G	G/G
EPI	<i>n</i> = 44	<i>n</i> = 51	<i>n</i> = 41	<i>n</i> = 44	<i>n</i> = 49	<i>n</i> = 25
Экстраверсия	10.5 ± 3.7	12.0 ± 3.6	10.4 ± 4.4	10.2 ± 4.3	11.4 ± 3.6	11.0 ± 4.4
Невротизм	12.3 ± 4.6	11.9 ± 4.2	12.0 ± 4.7	12.8 ± 5.0	12.7 ± 4.4	11.6 ± 4.5
MMPI	<i>n</i> = 37	<i>n</i> = 36	<i>n</i> = 37	<i>n</i> = 38	<i>n</i> = 44	<i>n</i> = 25
Ипохондрия	51.0 ± 9.6	52.1 ± 11.7	52.5 ± 10.6	52.8 ± 10.8	53.3 ± 11.2	51.3 ± 11.3
Депрессия	48.7 ± 9.3	47.7 ± 10.9	52.8 ± 12.0	49.9 ± 11.3	50. ± 11.9	50.6 ± 14.1
Истерия	51.4 ± 9.9	51.7 ± 12.5	51.2 ± 10.8	51.9 ± 10.0	54.5 ± 10.4	49.9 ± 11.3
Психопатия	51.7 ± 9.1	53.8 ± 11.0	52.8 ± 10.8	53.7 ± 10.7	53.5 ± 9.0	49.9 ± 12.5
Мужественность– Женственность	48.0 ± 11.3	49.9 ± 11.1	52.4 ± 11.9	53.3 ± 11.5	53.6 ± 13.1	48.0 ± 10.0
Паранойя	50.9 ± 11.1	52.9 ± 13.4	53.1 ± 12.9	54.0 ± 15.4	52.1 ± 12.2	52.6 ± 14.4
Психастения	55.0 ± 11.0	54.5 ± 11.9	56.1 ± 11.8	55.7 ± 12.3	55.7 ± 9.9	56.8 ± 13.1
Шизофрения	54.8 ± 12.6	53.7 ± 13.7	55.3 ± 15.9	56.0 ± 15.6	56.2 ± 13.7	54.4 ± 17.2
Гипомания	56.6 ± 12.1	60.8 ± 10.9	55.7 ± 11.2	59.1 ± 12.4	59.7 ± 11.0	57.8 ± 11.9
Социальная интроверсия	54.4 ± 8.8	47.9 ± 10.9*	54.2 ± 12.5	54.3 ± 11.9	49.0 ± 11.5**	52.1 ± 12.0
STAI	<i>n</i> = 43	<i>n</i> = 51	<i>n</i> = 38	<i>n</i> = 41	<i>n</i> = 47	<i>n</i> = 25
Личностная тревожность	45.3 ± 7.5	41.7 ± (6.9)***	45.8 ± 7.9	44.6 ± 8.3	43.3 ± 6.8	44.3 ± 8.9

Примечание. Приведены среднее значение и стандартное отклонение. *n* – число обследованных.

\* Различия значимы между генотипом A1/A2 и генотипами A1/A1 ( $t = 2.8, p = 0.006$ ) и A2/A2 ( $t = 2.3, p = 0.025$ ).

\*\* Различия значимы между генотипами A/A и A/G ( $t = 2.05; p = 0.044$ ).

\*\*\* Различия значимы между генотипом A1/A2 и генотипами A1/A1 ( $t = 2.24, p = 0.017$ ) и A2/A2 ( $t = 2.6, p = 0.012$ ).

ям по шкалам Депрессия ( $t = 1.9, p = 0.06$ ) и Гипомания ( $t = 1.97, p = 0.053$ ) (MMPI) между лицами с генотипами A1/A2 и A2/A2. У гетерозигот отмечены более высокие значения по шкале Гипомания и более низкие значения по шкале Депрессия.

При сравнении этих же характеристик у лиц с разными генотипами по полиморфному маркеру A1438G обнаружено, что носители генотипа A/G имеют достоверно более низкие значения ( $t = 2.05; p = 0.044$ ) по шкале Социальная интроверсия (MMPI), чем носители генотипа A/A, но не носители генотипа G/G (табл. 1).

При использовании теста TCI выявлена ассоциация между значениями признака по шкале Избегание вреда и полиморфным маркером T102C. У носителей генотипа A1/A2 отмечено достоверное снижение этого показателя по сравнению с носителями генотипов A1/A1 ( $t = 2.5; p = 0.016$ ) и A2/A2 ( $t = 2.3; p = 0.016$ ) (табл. 2). В то же время, не найдено ассоциации полиморфного маркера A1438G с выраженностью личностных черт, измеряемых TCI (табл. 2). Однако отмечена тенденция к снижению значений по шкале Избегание

вреда у гетерозигот A/G ( $t = 1.6; p = 0.11$ ) по сравнению с гомозиготами G/G.

Не обнаружено достоверных различий в выраженности черт личности, оцениваемых с помощью опросника SPQ, между лицами с разными генотипами гена 5HTR2A. Тем не менее, при разделении выборки по половому признаку выявлена тенденция к снижению выраженности признака Отсутствие близких друзей ( $t = 1.78; p = 0.08$ ) у женщин с гетерозиготным генотипом A1/A2 (T102C) по сравнению с носителями генотипа A2/A2 (табл. 3).

Также отмечено достоверное увеличение значений по шкале Отсутствие близких друзей у лиц с генотипом G/G (A1438G) по сравнению с носителями генотипа A/G ( $t = 2.3; p = 0.03$ ). При разделении выборки по половому признаку эти различия сохранились только у женщин ( $t = 2.1; p = 0.048$ ).

Таким образом, обнаружена ассоциация полиморфизма гена 5HTR2A с межличностной вариативностью некоторых особенностей аффективно-личностной сферы. При этом следует отметить, что эти особенности относятся к таким интегральным характеристикам темперамента, как

**Таблица 2.** Особенности личности, измеряемые ТСИ, и полиморфизм гена *5HTT2A* у психически здоровых людей

Шкала		Генотип <i>T102C</i>			Генотип <i>A1438G</i>		
		<i>A1/A1</i>	<i>A1/A2</i>	<i>A2/A2</i>	<i>A/A</i>	<i>A/G</i>	<i>G/G</i>
		<i>n</i> = 20	<i>n</i> = 19	<i>n</i> = 25	<i>n</i> = 15	<i>n</i> = 18	<i>n</i> = 14
ТСИ 1	Поиск новизны	10.8 ± 3.7	9.7 ± 3.4	10.2 ± 3.9	8.4 ± 3.4	10.5 ± 3.8	8.4 ± 3.4
ТСИ 2	Избегание вреда	11.8 ± 4.8	9.0 ± 3.9*	10.5 ± 4.6	13.3 ± 5.1	12.3 ± 4.0	13.3 ± 5.1
ТСИ 3	Зависимость от вознаграждения	8.4 ± 2.5	9.0 ± 2.6	8.5 ± 2.5	7.5 ± 2.5	8.8 ± 2.8	7.5 ± 2.5
ТСИ 4	Настойчивость	2.2 ± 1.2	2.3 ± 1.2	2.4 ± 1.0	2.5 ± 1.2	2.2 ± 1.1	2.5 ± 1.2
ТСИ 5	Самонаправленность	13.2 ± 4.4	14.6 ± 4.1	14.5 ± 4.6	14.7 ± 4.9	13.9 ± 5.0	14.7 ± 4.9
ТСИ 6	Сотрудничество	18.6 ± 4.5	19.6 ± 4.0	20.5 ± 3.4	20.0 ± 1.9	19.6 ± 4.4	20.0 ± 1.9
ТСИ 7	Трансцендентность	6.4 ± 3.6	5.6 ± 3.3	5.2 ± 3.3	5.1 ± 2.4	6.0 ± 3.5	5.1 ± 2.4

Примечание. Приведены среднее значение и стандартное отклонение. *n* – число обследуемых.

\* Различия достоверны между генотипом *A1/A2* и генотипами *A1/A1* ( $t = 2.5$ ;  $p = 0.016$ ) и *A2/A2* ( $t = 2.3$ ;  $p = 0.025$ ).

**Таблица 3.** Личностные характеристики, измеряемые SPQ, у носителей различных генотипов *5HTT2A* у психически здоровых личностей

Шкала SPQ-74		Генотип <i>T102C</i>			Генотип <i>A1438G</i>		
		<i>A1/A1</i>	<i>A1/A2</i>	<i>A2/A2</i>	<i>A/A</i>	<i>A/G</i>	<i>G/G</i>
		<i>n</i> = 20	<i>n</i> = 19	<i>n</i> = 25	<i>n</i> = 15	<i>n</i> = 18	<i>n</i> = 14
SPQ 1	Идеи отношения	2.2 ± 2.1	2.1 ± 2.1	1.3 ± 1.3	1.6 ± 1.7	1.2 ± 1.4	2.0 ± 1.9
SPQ 2	Социальная тревожность	3.0 ± 2.4	2.8 ± 2.5	3.3 ± 2.6	3.0 ± 2.6	3.4 ± 2.5	2.8 ± 2.2
SPQ 3	Странные верования и магическое мышление	1.5 ± 1.9	1.5 ± 2.0	1.4 ± 1.9	1.6 ± 1.8	1.2 ± 1.4	1.7 ± 1.9
SPQ 4	Необычное ощущение и восприятие	2.2 ± 2.0	2.0 ± 2.2	1.2 ± 1.3	1.6 ± 1.6	1.0 ± 1.4	2.0 ± 2.0
SPQ 5	Странное и эксцентричное поведение	1.4 ± 1.9	1.2 ± 1.8	0.9 ± 1.3	1.2 ± 1.6	0.8 ± 1.1	1.2 ± 1.7
SPQ 6	Отсутствие близких друзей	2.6 ± 2.5	2.2 ± 2.5	2.8 ± 2.2	1.6 ± 1.7	3.1 ± 1.9	1.9 ± 2.0
SPQ 7	Странная речь	2.8 ± 1.9	2.4 ± 1.7	2.5 ± 2.1	2.7 ± 2.1	2.5 ± 2.2	2.9 ± 1.8
SPQ 8	Ограниченный аффект	2.3 ± 1.7	1.7 ± 1.8	2.0 ± 1.8	1.8 ± 2.2	1.4 ± 1.3	2.0 ± 1.5
SPQ 9	Подозрительность	1.9 ± 1.5	2.2 ± 2.3	1.8 ± 2.0	1.8 ± 2.2	1.7 ± 1.6	1.7 ± 1.4
SPQ 10	Фактор когнитивно перцептивного дефицита	2.4 ± 1.9	2.2 ± 1.8	1.6 ± 1.6	2.2 ± 1.3	1.4 ± 1.9*	2.3 ± 2.0
SPQ 11	Фактор межличностных отношений	3.8 ± 2.1	3.1 ± 2.4	3.5 ± 2.4	2.8 ± 2.5	3.7 ± 2.1	3.3 ± 2.0
SPQ 12	Фактор дезорганизации	1.0 ± 1.3	1.1 ± 1.4	0.8 ± 1.2	1.1 ± 1.3	0.9 ± 1.3	1.0 ± 1.3
SPQ T	Общее число баллов	20.2 ± 13	18.5 ± 13.8	17.5 ± 11.8	17.2 ± 12.3	17.2 ± 11.9	18.4 ± 12.5

Примечание. Приведены средние значения и стандартное отклонение. *n* – число обследуемых.

\* Различия достоверны между генотипами *A/G* и *G/G* ( $t = 2.26$ ;  $p = 0.034$ ).

эмоциональность (личностная тревожность, избегание вреда, депрессия), активность (гипомания) и социабельность (социальная интроверсия, отсутствие близких друзей).

Значимые различия выявлены только между гетерозиготными и гомозиготными носителями

аллелей обоих полиморфных маркеров. Гетерозиготы *A1/A2* (*T102C*) характеризовались более низким уровнем черт тревожного ряда (эмоциональности), в частности депрессии, тревожности и избегания вреда, а также более высокими оценками по шкале Гипомания и низкими – по шкале Социальная интроверсия, чем гомозиготы, что

свидетельствует о более высокой активности и социальности гетерозигот. Кроме того, у женщин с генотипом *A1/A2* обнаружена тенденция к снижению выраженности признака Отсутствие близких друзей по сравнению с носителями генотипа *A2/A2*. Гетерозиготы *A/G* (маркер *A1438G*) отличались от гомозигот *G/G* более низким уровнем социальной интроверсии и более низкими значениями по шкале Отсутствие близких друзей, что указывает на их большую общительность.

Обнаружение ассоциации полиморфных аллелей гена *5HTR2A* с тревожностью находится в соответствии с гипотезой С.Р. Клонингера [34] о том, что выраженность черт тревожного ряда связана с функционированием серотонинергической системы. Во многих работах выявлена связь этих черт с полиморфизмом гена переносчика серотонина. Предположение С.Р. Клонингера подтверждено нами на другом гене – *5HTR2A*, также связанном с серотониновым обменом. При этом обнаружена ассоциация полиморфных аллелей этого гена с чертами тревожности, измеряемыми с помощью различных опросников.

Однако мы нашли ассоциации не только с чертами тревожного ряда, характеризующими эмоциональную реактивность, но также с особенностями активности и социальности. Между тем, эти три интегральные характеристики темперамента – эмоциональность, активность и социальность – рассматриваются как ортогональные. Учитывая это, мы провели факторный анализ всех 33 изученных психологических признаков с целью выделения какого-либо фактора, который объяснял бы обнаруженные корреляции шести различных психологических характеристик с полиморфными маркерами гена *5HTR2A*. В результате получили шесть статистически значимых факторов (табл. 4), названных нами в соответствии с характером факторных нагрузок: Позитивная шизотипия, Негативная шизотипия, Ипохондрия, Черты тревожного ряда, Социальная интроверсия, Активность и экстравагантность. Затем для каждого испытуемого были вычислены факторные значения. Сопоставление этих значений с генотипами двух полиморфных маркеров выявило ассоциацию только между генотипами полиморфного маркера *A1438G* по факторам Негативная шизотипия ( $p = 0.03$ ) и Социальная интроверсия ( $p = 0.013$ ). Оба эти фактора характеризуют особенности межличностных отношений, причем первый из них более тесно связан с эмоциональными сторонами общения, включая социальную тревожность, ощущение враждебности со стороны окружающих и дистанцированности от них, а второй характеризует широту и интенсивность контактов. Значения факторов были наименьшими у носителей генотипа *A/G*, что указывало на большую социальность гетерозигот. Таким образом, результаты, полученные на основе факторного

анализа, позволили подтвердить ассоциацию полиморфного маркера *A1438G* гена *5HTR2A* с особенностями регуляции и восприятия межличностных отношений, а также, в некоторой степени, с особенностями эмоционального реагирования, проявляющимися в ситуации общения, но не выявили ассоциации с характеристиками активности.

Обнаружение различий только у гетерозиготных носителей полиморфных аллелей гена *5HTR2A* довольно трудно интерпретировать. Если предположить, что определенный аллель связан с определенным уровнем экспрессии гена *5HTR2A*, то у гетерозигот он, возможно, более оптимален, чем у гомозигот. Можно сделать заключение, что как избыточная, так и недостаточная экспрессия этого гена в конечном итоге влияет на эффективность функционирования серотониновой системы, что, в свою очередь, ограничивает пластичность организма на уровне психологических свойств.

Поскольку гетерозиготные носители изученных аллелей гена *5HTR2A* в соответствии с равновесием Харди–Вайнберга преобладают в популяции, можно отметить, что обнаруженные у них повышенная социальность и более низкий уровень тревожности, свидетельствующие о более высокой адаптационной способности, с социально-психологической точки зрения более предпочтительны для функционирования этой популяции.

Как упоминалось ранее, многим исследователям не удалось обнаружить ассоциацию полиморфных аллелей гена *5HTR2A* с особенностями личности. В этой связи представляется уместным привести ряд аргументов в пользу неслучайности наших результатов. Известно, что ассоциацию между каким-либо количественным признаком и так называемым функциональным полиморфизмом, т.е. полиморфизмом, влияющим на экспрессию гена, проще интерпретировать. При обнаружении же ассоциации фенотипа с нефункциональным полиморфным участком обычно ссылаются на его возможное неравновесное сцепление с неким функциональным полиморфизмом. В нашем случае полиморфизм *T102C* гена *5HTR2A* нефункциональный, а полиморфизм *A1438G* рассматривается как предположительно функциональный, поскольку он расположен в промоторной области. Установлено также, что оба полиморфизма сцеплены между собой [25]. Кроме того, изучение экспрессии аллелей полиморфного маркера *T102C* гена *5HTR2A* в посмертно взятом головном мозге психически здоровых людей показало, что количество мРНК и белка *5HTR2A* связано с распределением аллелей. При этом снижение уровня и мРНК, и белка *5HTR2A* наблюдалось у носителей генотипа *A2/A2* [21]. Исходя из приведенных фактов, можно предположить, что участок гена *5HTR2A*, который включает оба полиморфных

**Таблица 4.** Результаты факторного анализа изученных психологических признаков

Признак	Фактор					
	позитивная шизотипия	негативная шизотипия	ипохондрия	черты тревожного ряда	социальная интроверсия	активность и экстравергантность
SPQ-1 Идеи отношения		0.65				
SPQ-2 Социальная тревожность		0.79				
SPQ-3 Странные верования и магическое мышление	0.80					
SPQ-4 Необычные ощущения и восприятие	0.54					
SPQ-5 Странное и эксцентричное поведение						0.67
SPQ-6 Отсутствие близких друзей		0.75				
SPQ-7 Странная речь						0.65
SPQ-8 Ограниченный аффект		0.75				
SPQ-9 Подозрительность		0.84				
SPQ-10 Фактор когнитивно-перцептивного дефицита	0.56	0.65				
SPQ-11 Фактор межличностных отношений		0.92				
SPQ-12 Фактор дезорганизации						0.76
SPQ Т Общее число баллов		0.82				
EPI Экстраверсия					-0.73	
EPI Невротизм				0.66		
MMPI Ипохондрия			0.85			
MMPI Депрессия			0.60			
MMPI Истерия			0.79			
MMPI Психопатия			0.52			
MMPI Психастения			0.65			
MMPI Шизофрения			0.64			
MMPI Гипомания						0.58
MMPI Социальная интроверсия					0.66	
STAI Личностная тревожность				0.52		
ТС11 Поиск новизны						0.65
ТС12 Избегание вреда				0.62		
ТС13 Зависимость от вознаграждения		-0.65				
ТС15 Самонаправленность				-0.59		
ТС17 Трансцендентность	0.69					

Примечание. Указаны признаки, для которых получены значимые (0.05) коэффициенты корреляции.

маркера, играет определенную функциональную роль в серотонинергическом метаболизме и, соответственно, может влиять на выраженность психологических признаков.

Поиск возможных нейрохимических механизмов, которые могут быть причиной обнаруженной ассоциации, весьма затруднителен. Очевидно, что ген *5HTR2A* относится к генам с небольшим эф-

фектом и не может в значительной степени определять выраженность признака (признаков) или фенотипа, связанного с этими признаками. В соответствии с проведенными нами расчетами, основанными на модели линейной регрессии, вклад изученных полиморфных аллелей в дисперсию признаков, с которыми получена ассоциация, оказался небольшим. В частности, вклад геноти-

па A2/A2 (маркер T102C) в вариабельность тревожности составил 1%. Полученные нами оценки соответствуют данным [2, 17], в которых вклад генов с небольшим эффектом, в частности генов катехол-О-метилтрансферазы и переносчика серотонина, в выраженность психологических признаков составил 3–4%.

Следует отметить, что наша работа имела ограничение, заключающееся в том, что мощность выборки в отдельных случаях была явно низкой, что не исключало возможность ошибки как первого, так и второго типов.

Тем не менее, полученные результаты позволяют предположить, что полиморфные аллели гена 5HTR2A связаны с чертами личности у психически здоровых индивидуумов.

Работа выполнена при частичной поддержке Российского фонда фундаментальных исследований (01-04-49-090).

#### СПИСОК ЛИТЕРАТУРЫ

- Katsuragi S., Kunugi H., Sano A. et al. 1999. Association between serotonin transporter gene polymorphism and anxiety-related traits. *Biol. Psychiatry*. **45**, 368–370. 1.
- Lesch K.P., Bengel D., Heils A. et al. 1996. Association of anxiety-related traits with a polymorphism in the serotonin transporter gene regulatory region. *Science*. **274**, 1527–1531.
- Murakami F., Shimomura T., Kotani K. et al. 1999. Anxiety traits associated with a polymorphism in the serotonin transporter gene regulatory region in the Japanese. *J. Human Genet.* **44**, 15–17.
- Osher Y., Hamer D., Benjamin J. 2000. Association and linkage of anxiety-related traits with a functional polymorphism of the serotonin transporter gene regulatory region in Israeli sibling pairs. *Mol. Psychiatry*. **5**, 216–219.
- Greenberg B.D., Li Q., Lucas F.R. et al. 2000. Association between the serotonin transporter promoter polymorphism and personality traits in a primarily female population sample. *Am. J. Med. Genet.* **96**, 202–216.
- Melke J., Landen M., Baghei F. et al. 2001. Serotonin transporter gene polymorphisms are associated with anxiety-related personality traits in women. *Am. J. Med. Genet.* **105**, 458–463.
- Ricketts M.H., Hamer R.M., Sage J.I. et al. 1998. Association of a serotonin transporter gene promoter polymorphism with harm avoidance behaviour in an elderly population. *Psychiatr. Genet.* **8**, 41–44.
- Benjamin J., Li L., Patterson C., Greenberg B.D. et al. 1996. Population and familial association between the D4 dopamine receptor gene and measures of Novelty Seeking. *Nature Genet.* **12**, 81–84.
- Ebstein R.P., Novick O., Umansky R. et al. 1996. Dopamine D4 receptor (D4DR) exon III polymorphism associated with the human personality trait of Novelty Seeking. *Nature Genet.* **12**, 78–80.
- Ebstein R.P., Nemanov L., Klotz I. et al. 1997. Additional evidence of an association between the dopamine D4 dopamine receptor (D4DR) exon III repeat polymorphism and the human personality trait of Novelty Seeking. *Mol. Psychiatry*. **2**, 472–477.
- Ono Y., Manki H., Yoshimura K. et al. 1997. Association between dopamine D4 receptor (D4DR) exon III polymorphism and novelty seeking in Japanese subjects. *Am. J. Med. Genet.* **74**, 501–503.
- Noble E.P. 2000. The DRD2 gene in psychiatric and neurological disorders and its phenotypes. *Pharmacogenomics*. **1**, 309–333.
- Okuyama Y., Ishiguro H., Nankai M. et al. 2000. Identification of a polymorphism in the promoter region of DRD4 associated with the human novelty seeking personality trait. *Mol. Psychiatry*. **5**, 64–69.
- Bookman E.B., Taylor R.E., Adams-Campbell L. et al. 2002. DRD4 promoter SNPs and gender effects on extraversion in African Americans. *Mol. Psychiatry*. **7**, 786–789.
- Manuck S.B., Flory J.D., Ferrell R.E. et al. 2000. A regulatory polymorphism of the monoamine oxidase-A gene may be associated with variability in aggression, impulsivity, and central nervous system serotonergic responsiveness. *Psychiatry Res.* **95**, 9–23.
- Manuck S.B., Flory J.D., Ferrell R.E. et al. 1999. Aggression and anger-related traits associated with a polymorphism of the tryptophan hydroxylase gene. *Biol. Psychiatry*. **45**, 603–614.
- Avramopoulos D., Stefanis N.C., Hantoumi I. et al. 2002. Higher scores of self report schizotypy in healthy young males carrying the COMT high activity allele. *Mol. Psychiatry*. **7**, 706–711.
- Голимбет В.Е., Алфимова М.В., Щербатых Т.В., Рогаев Е.И. 2003. Инсерционно-делеционный полиморфизм гена переносчика серотонина и черты личности, измеряемые ММРП. *Генетика*. **39**, 534–539.
- Jonsson E.G., Nothen M.M., Gustavsson J.P. et al. 2001. No association between serotonin 2A receptor gene variants and personality traits. *Psychiatr. Genet.* **11**, 11–17.
- Spurlock G., Heils A., Holmans P. et al. 1998. A family based association study of T102C polymorphism in 5HTR2A and schizophrenia plus identification of new polymorphisms in the promoter. *Mol. Psychiatry*. **2**, 42–49.
- Polesskaya O., Sokolov B. 2002. Differential expression of the “C” and “T” alleles of the 5-HTR2A receptor gene in the temporal cortex of normal individuals and schizophrenics. *L. Neurosci. Res.* **67**, 812–822.
- Inayama Y., Yoneda H., Sakai T. et al. 1996. Positive association between a DNA sequence variant in the serotonin 2A receptor gene and schizophrenia. *Am. J. Med. Genet.* **67**, 103–105.
- Williams J., Spurlock G., McGuffin P. et al. 1996. Association between schizophrenia and T102C polymorphism of the 5-hydroxytryptamine type 2a-receptor gene, European Multicentre association study of Schizophrenia (EMASS) Group. *Lancet*. **347**, 9011.
- Erdmann J., Shimron-Abarbanell D., Rietschel M. et al. 1996. Systematic screening for mutations in the human serotonin 2A(5HT2A) receptor gene identification of



- two naturally occurring receptor variants and association analysis in schizophrenia. *Human Genet.* **97**, 614–619.
25. Spurlock G., Heils A., Holmans P. et al. 1998. A family based association study of T102C polymorphism in 5HT<sub>2A</sub> and schizophrenia plus identification of new polymorphisms in the promoter. *Mol. Psychiatr.* **2**, 42–49.
  26. Joobert R., Bendelfat C., Brisebois K. et al. 1999. T102C polymorphism in the 5HT<sub>2A</sub> gene and schizophrenia: relation to phenotype and drug response variability. *J. Psychiatr. Neurosci.* **24**, 141–146.
  27. Голимбет В.Е., Манандян К.К., Абрамова Л.И. и др. 2000. Аллельный полиморфизм гена серотонинового рецептора и клинико-патогенетические особенности больных шизофренией и расстройствами шизофренического спектра. *Журн. неврологии и психиатрии им. С.С. Корсакова.* **100**, 36–39.
  28. Arranz M.J., Munro J., Sham P. et al. 1998. Meta-analysis of studies on genetic variation in 5-HT<sub>2A</sub> receptors and clozapine response. *Schizophr. Res.* **32**, 93–99.
  29. Segman R.H., Heresco-Levy U., Finkel B. et al. 2001. Association between the serotonin 2A receptor gene and tardive dyskinesia in chronic schizophrenia. *Mol. Psychiatry.* **6**, 225–229.
  30. Benjamin J., Ebstein R., Belmaker R.H. 2001. Genes for human personality traits: “endophenotypes of psychiatric disorders? *The World J. Biol. Psychiatry.* **2**, 54–58.
  31. Русалов В.М. 1987. Новый вариант адаптации личностного теста ЕРІ. *Психологический журнал.* **8**, 113–126.
  32. Березин Ф.Б., Мирошников М.П., Рожанец Р.В. 1976. *Методика многостороннего исследования личности.* М.: Медицина.
  33. Ханин Ю.Л. 1978. Исследование тревоги в спорте. *Вопросы психологии.* **6**, 94–106.
  34. Cloninger C.R. 1987. A systematic method for clinical description and classification of personality variants: a proposal. *Arch. Gen. Psychiatry.* **44**, 573–588.
  35. Raine A. 1991. The SPQ: A scale for the assessment of schizotypal personality based on DSM-III-R criteria. *Schi. Bull.* **17**, 556–564.
  36. Kouzmenko A.P., Scaffidi A., Pereira A.M. et al. 1999. No correlation between (–1438) A G polymorphism in 5-HT<sub>2A</sub> receptor gene promoter and the density of frontal cortical 5-HT<sub>2A</sub> receptors in schizophrenia. *Human Hered.* **49**, 103–105.

## Polymorphism of the Serotonin 2A Receptor Gene (*5HT<sub>2A</sub>*) and Personality Traits

V. E. Golimbet, M. V. Alfimova, and N. G. Mityushina

*Mental Health Research Center, Russian Academy of Medical Sciences, Moscow, 117152*  
e-mail: golimbet@online.ru

**Abstract**—The interindividual variation of temperament features (such as anxiety, neuroticism, harm avoidance) is determined, in particular, by allele polymorphism of genes involved in serotonin metabolism and has earlier been associated with the insertion/deletion polymorphism of the serotonin transporter gene. Polymorphic alleles of the serotonin 2A receptor gene (*5HT<sub>2A</sub>*) were tested for association with personality traits assessed with several tests. The T102C and A1438G polymorphisms were associated with a variation in emotionality, activity, and sociability, which are integral characteristics of temperament. With each polymorphism, differences were significant only between heterozygotes and homozygotes. Carriers of T102C genotype A1/A2 displayed a lower level of anxiety-related traits, a higher score on scale Hypomania, and a lower score on scale Social Introversion and were assumed to have higher activity and sociability. Carriers of A1428G genotype A/G differed from homozygotes G/G in having a lower level of social introversion and a lower score on scale No close friends, which testified to higher sociability of heterozygotes. Thus, the polymorphic alleles of *5HT<sub>2A</sub>* proved to be associated with personality traits in mentally healthy people.