

АССОЦИАЦИЯ АЛЛЕЛЬНОГО ПОЛИМОРФИЗМА ГЕНА СЕРТОНИНОВОГО РЕЦЕПТОРА 5HT_{2A} С ПСИХОМЕТРИЧЕСКИ ВЫЯВЛЯЕМЫМИ ОСОБЕННОСТЯМИ ЛИЧНОСТИ В КАЗАХСКОЙ ПОПУЛЯЦИИ

Показаны результаты исследования ассоциации аллельного полиморфизма гена 5HT_{2A} с психометрически выявляемыми особенностями личности по методике ММРІ. Наиболее высокая значимость различий для шкал 2-1-3-0-4 у условно психически здоровых лиц доказывает участие серотонина в патогенезе эмоциональных расстройств (депрессии), в проявлении патологических черт личности и указывает на возможное участие гена серотонинового рецептора 5HT_{2A} (генотип А2А2) в патогенезе шизофреноподобных расстройств.

Ключевые слова: ген серотонинового рецептора 5HT_{2A}, ассоциация аллельного полиморфизма гена 5HT_{2A} с шизофренией и расстройствами шизофренического спектра в группе условно психически здоровых лиц, ММРІ.

Введение. Исследователи механизма действия серотонина, обращали внимание на его важную роль в функционировании ЦНС, участие в таких процессах, как патогенез депрессий, участие в механизме действия антидепрессантов, возбуждение, агрессия, участие в процессах запоминания [1-5]. Вероятнее всего этот механизм связан с тем, что серотониновые рецепторы, в том числе типа 2А (5HT_{2A}) в значительных количествах содержатся в гиппокампе и передней коре мозга, т. е. в структурах тесно связанных с эмоциональными и когнитивными процессами

При анализе полученных научных данных мы исходили из информации разработчиков ММРІ о том, что черты характера, т.е. особенности, развивающиеся в процессе взаимодействия врожденных индивидуально-типологических свойств с ближайшим социальным окружением, отражаются в методике разнообразными профилями с достаточно большим разбросом показателей по разным шкалам в пределах «нормативного коридора», верхняя граница которого сближает то, что психологи называют характером нормальной личности, с акцентуированной личностью, в профиле которой некоторые шкалы завышены и выявляют трудно компенсированные черты, затрудняющие адаптацию человека в сложных условиях [6,7].

Исследование распределения частот генотипов гена серотонинового рецептора 5HT_{2A} у больных шизофренией в казахской популяции позволило выделить неблагоприятный генотип А2А2, который достоверно чаще встречался в группе больных шизофренией. Полученные данные дали основание для проведения ряда исследований, связанных с клинико-психопатологическими особенностями разных клинических форм РДШ и генетическим полиморфизмом изучаемого гена (Таблица 1).

Таблица 1 – Распределение частот генотипов гена серотонинового рецептора 5HT_{2A} в исследованных группах, %

Группы	N	Частота генотипов						Частота аллелей	
		A1A1		A1A2		A2A2		pA1	pA2
		N	%	N	%	N	%	%	%
Больные	112	8	7,14 ±2,4	59	52,68 ±4,7	45	40,18* ±4,6	33,48 ±3,15	66,52* ±9,94
Здоровые	104	10	9,62 ±2,9	74	71,15 ±4,4	20	19,23 ±3,9	45,19 ±3,45	54,81 ±3,45

Примечание: * - различия статистически достоверны по отношению к сравниваемой группе (p<0,05)

Выбор методики тестирования личности нами был выбран не случайно, так как ММРІ, это квантифицированный (количественный) метод оценки личности, который, благодаря автоматизированному способу обработки результатов обследования, исключает зависимость получаемых данных от субъективности и опыта экспериментатора (при этом имеется в виду обсчет, а не сама интерпретация, корректность которой тем выше, чем лучше обучен и более опытен психолог). Авторы - американские психологи С. Хатэуэй и И. Маккинли базировали свою интерпретацию в жестких рамках крепеллиновской нозологической схемы [7].

При анализе полученных результатов мы принимали во внимание следующие гипотезы:

- акцентуированные или резко усиленные (до психопатического уровня) черты характера, демонстрируемые повышенными показателями отдельных шкал методики, не являются единственной мерой социальной неадекватности человека. В любом случае, «норма – это не отсутствие выраженных психологических характеристик, а их наличие, но наличие сбалансированное»;
- генетически обусловленные типы поведения в норме и при патологии являются результатом аддитивного влияния нескольких или многих генов в разных локусах, характеризующих подверженность заболеванию;
- подверженность заболеванию можно предположить при проведении анализа ассоциаций психологических особенностей личности, выявленных при помощи психометрической шкалы ММРІ с частотами генотипов гена серотонинового рецептора 5HT_{2A}.

Критерии включения лиц контрольной группы были следующие: 1) наличие среднего специального или высшего образования; 2) отсутствие в роду заболеваний шизофренией и шизоаффективными психозами, эпилепсией, расстройствами поведения неустановленной этиологии; 3) возраст от 18 до 50 лет.

В исследовании приняло участие 64 донора, у 13 из них результаты расшифровки ММРІ признаны недостоверными и исключены из анализа (Таблица 2).

Таблица 2 - Распределение частот генотипов гена серотонинового рецептора 5HT_{2A} в контрольной группе (%)

Генотип	N	%	Средний возраст	Пол			
				м	%	ж	%
A1A1	3	5,88±0,7	27,4±5,36	-		3	7,14±0,7
A1A2	37	72,55±6,2	31,18±5,57	6	66,7±16,7	31	73,8±6,8
A2A2	11	21,57*±6,5	33,76±5,69	3	33,3±8,91	8	19,05±6,1
Всего	51	49,04±7,01	30,78±6,46	9	17,64±5,33	42	82,36±5,18

Примечание: м-мужской пол; ж-женский пол; * - различия статистически достоверны по отношению к сравниваемой группе (p<0,05)

Описание метода исследования. ММРІ включает 3 коррекционные шкалы (L,F,K) для проверки достоверности ответов и 10 диагностических шкал: ипохондрия (1), шкала "пессимистичности" или шкала "депрессии" (2), шкала "эмоциональной лабильности" или шкала "истерии" (3), шкала "импульсивности" или психопатическая девиация (4), мужественность-женственность (5), ригидность или паранойя (6), тревожность или психастения (7), шкала индивидуалистичности, или шкала шизофрении (8), мания (9), социальная интроверсия (0). Верхней границей нормальных колебаний принято считать 70 баллов. Для классификации аномалий личности мы применяли кластерный анализ матрицы расстройств между испытуемыми в пространстве признаков ММРІ. Это позволило при интерпретации результатов нивелировать отдельные индивидуальные особенности испытуемых и разделить последних на дискретные группы, каждая из которых характеризовалась определенным типом аномалии личности. Интерпретация полученных данных была произведена на основании рекомендаций разработчиков. Значимость различий для количественных признаков определяли с помощью t-критерия Стьюдента, для качественных – с помощью критерия χ^2 . С целью определения, имеет ли место различие в распределении частот генотипов в выделенных группах (условно психически здоровые и больные шизофренией), было проведено попарное их сравнение, которое показало, что генотип A2A2 гена 5HT2A достоверно чаще встречается в группе больных шизофренией (n=112) - $\chi^2=5,45$ (p<0,05) и ассоциируется с повышением относительного риска развития (OR) шизофрении для носителей неблагоприятного генотипа A2A2 в 2,6 раза в этой группе.

Обсуждение полученных результатов. При использовании стандартной процедуры обработки данных, для носителей генотипа A1A1 гена 5HT2A был получен усредненный личностный профиль (рисунок 1), для которого разработчики ММРІ дают следующую расшифровку: характерологически люди данного типа отличаются развитым чувством ответственности, совестливостью, обязательностью, скромностью, повышенной тревожностью в отношении мелких житейских проблем, тревогой за судьбу близких. Им свойственна эмпатийность, т.е. чувство сострадания и сопереживания, повышенная нюансированность чувств, выраженная зависимость от субъекта привязанности. Мышление несколько инертное, некоторая неустойчивость аутохтонно колеблющегося внимания компенсируется склонностью к перепроверке сделанного, повышенным чувством долга. Недостаточная четкость стили восприятия корригируется склонностью к повторным (уточняющим) пробам. Отмечается выраженная интуитивность, склонность к сомнениям, рефлексивность, критичность самонаблюдения с тенденцией к заниженной самооценке. Самооценка не совпадает с завышенным идеальным «Я».

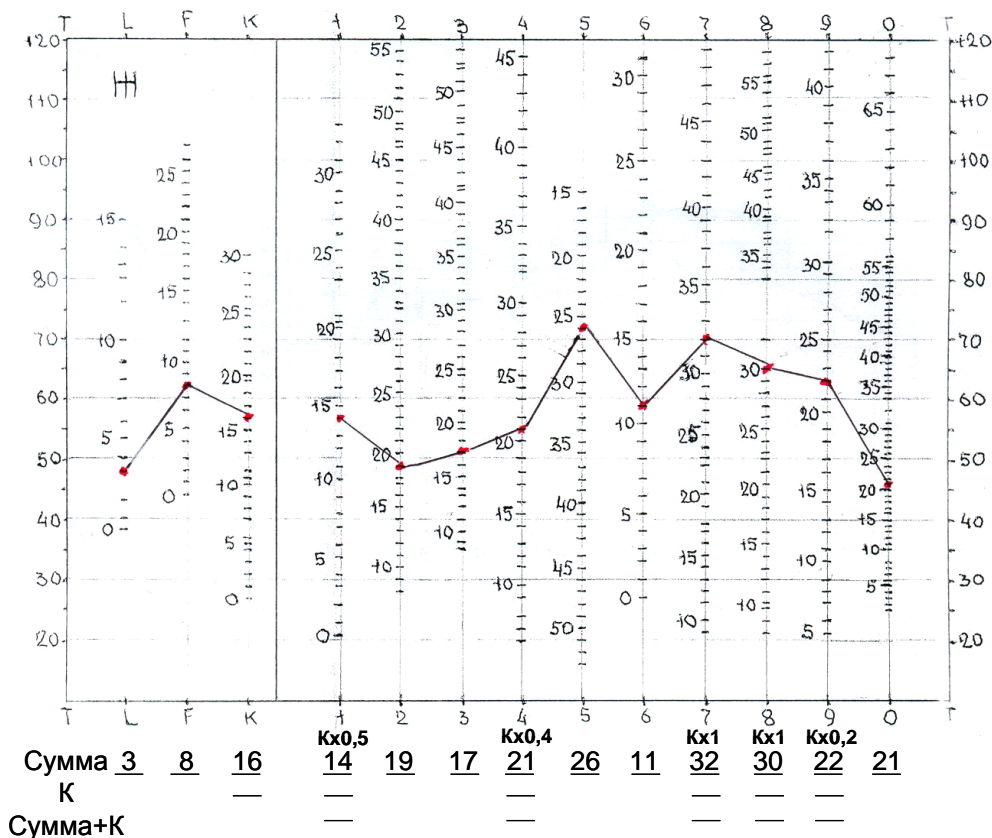


Рисунок 1 – Усредненный личностный профиль исследованных лиц контрольной группы с генотипом A1A1

Монотония достаточно легко переносится. Поощрение и меры, направленные на повышение самооценки индивида - лучший способ интенсификации их деятельности со стороны руководства и воспитателей, а также при разработке психотерапевтического подхода в случае дезадаптации.

В соответствии с протоколом методики ММРІ, высокие показатели по шкалам 5-7-8 указывают на большую подверженность импульсивным действиям, отражают эмоциональную напряженность, (в соответствии с рисунком 2).

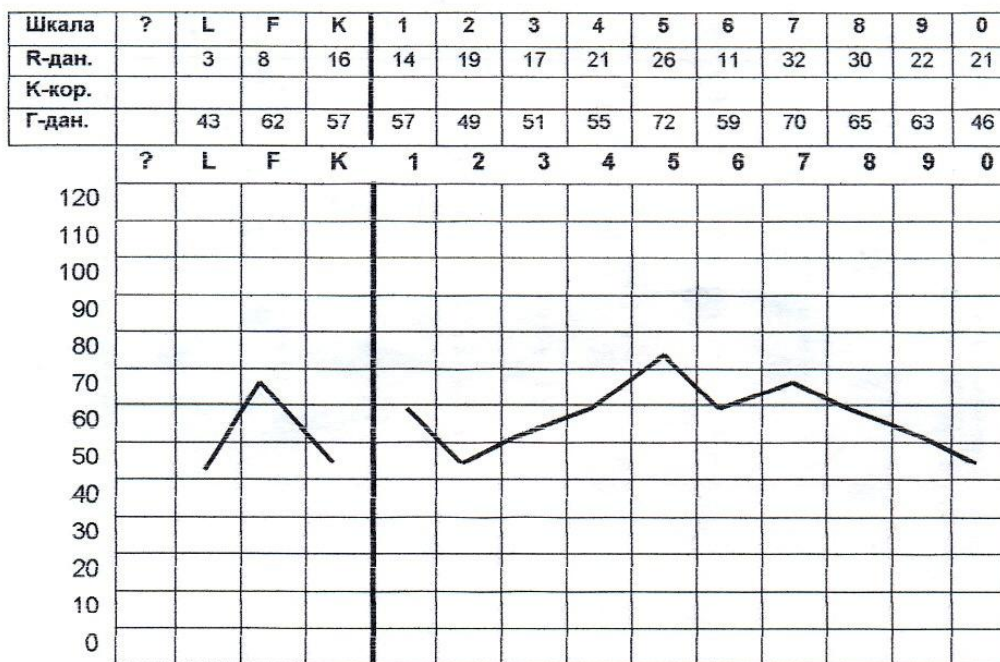


Рисунок 2 – Протокол методики ММРІ (генотип А1А1)

Группа носителей генотипа А1А2 гена 5HT2A. Усредненный личностный профиль исследованных лиц с генотипом А1А2 показал (в соответствии с рисунком 3), что наиболее характерной для них является проблема эмоциональной незрелости. Иногда же подобный профиль выявляет гиперкомпенсаторную реакцию псевдоманиакального типа с тенденцией отрицания проблем в ситуации объективно сложной, угрожающей тяжелыми последствиями. Согласно интерпретации авторов, в ситуации стресса, данные лица проявляют избыточную, но не всегда целенаправленную активность, при этом могут подражать авторитетной для них лидирующей личности. При этом достаточно быстро происходит пресыщение однообразием, проявляется тенденция к изменению места или вида деятельности, к чему обычно толчком является ощущение неуспеха и стремление к поискам лучшего варианта или просто – новизны. При дезадаптации усиливаются гиперстенические характеристики, поведение приобретает антисоциальные черты.

С целью выявить, есть ли разница в распределении частот этого генотипа в группе контроля и группе больных шизофренией, было проведено попарное сравнение частот генотипа А1А2 гена 5HT2A. В паре «группа контроля – группа шизофрении», достоверно больше частота этого генотипа была определена в группе условно психически здоровых лиц, соответственно, $\chi^2 = 9,08$ ($p < 0,05$) – $72,54 \pm 6,24$, $n=37$ и $40,54 \pm 8,07$, $n=15$. В группе сравнения «контроль – приступообразно-прогредиентная шизофрения», для носителей генотипа А1А2 различия не достоверны.

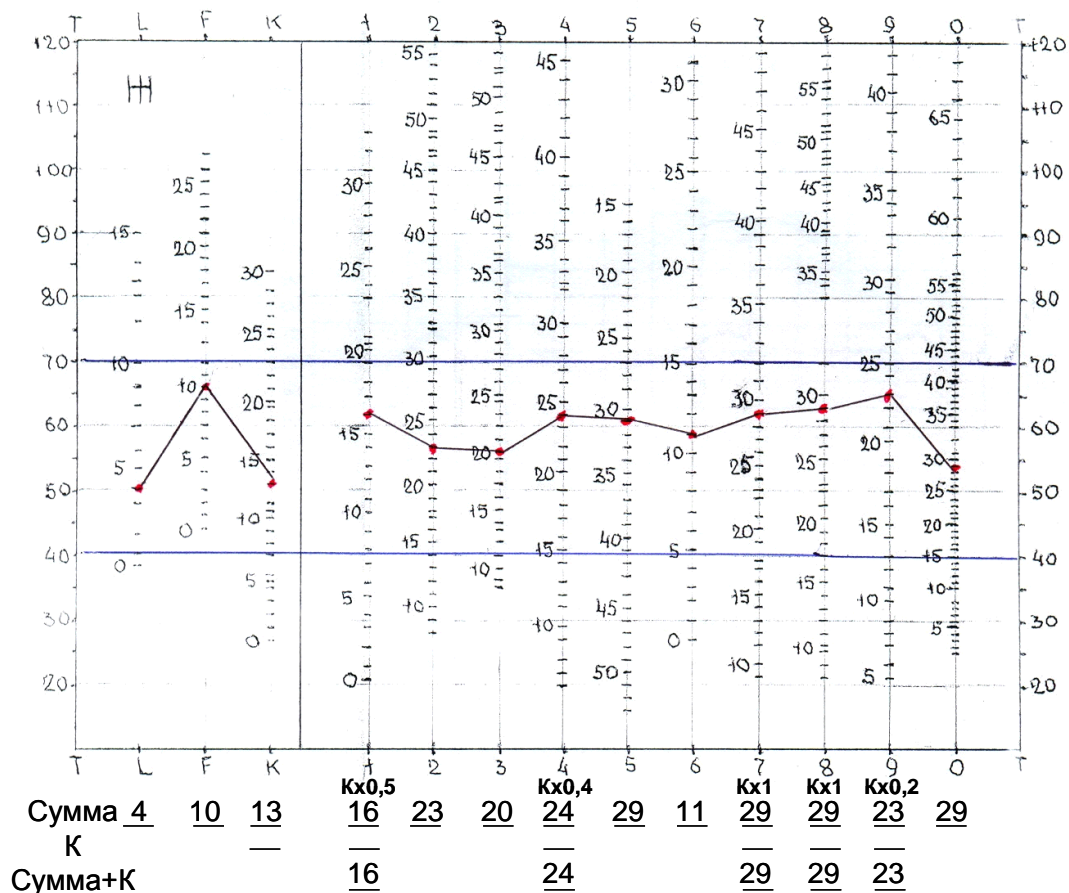


Рисунок 3 – Усредненный личностный профиль исследованных лиц контрольной группы с генотипом A1A2

Подъем на шкалах 5 («мужественность-женственность») - 9 («мания») - 8 («шизофрения») у лиц с генотипом A1A2 в условиях дезадаптации дает возможность развития гиперкомпенсаторных реакций псевдоманиакального типа, усиление гиперстенических характеристик с антисоциальными чертами поведения. Коррекция поведения возможна через авторитетного лидера или мнение референтной группы с учетом таких личностных черт, как повышенное тщеславие и неустойчивость интересов.

При работе с данными особенностями личности следует исходить из следующих принципов - поскольку занижение самооценки является приемом, противоречащим основной установке психотерапии, то работа должна вестись в направлении повышения уровня самоконтроля и самосознания, а также по пути канализации спонтанной активности в социально полезное русло. У данных лиц отмечаются психопатологические варианты дезадаптации, что придает оттенок ажитации или отражает снижение критичности.

У лиц с алкоголизмом при данном профиле снижается перспектива успешного лечения из-за не критичности и облегченного отношения к проблемам, склонности к отрицанию наличия самого алкоголизма, в соответствии с протоколом методики MMPI (в соответствии с рисунком 4).

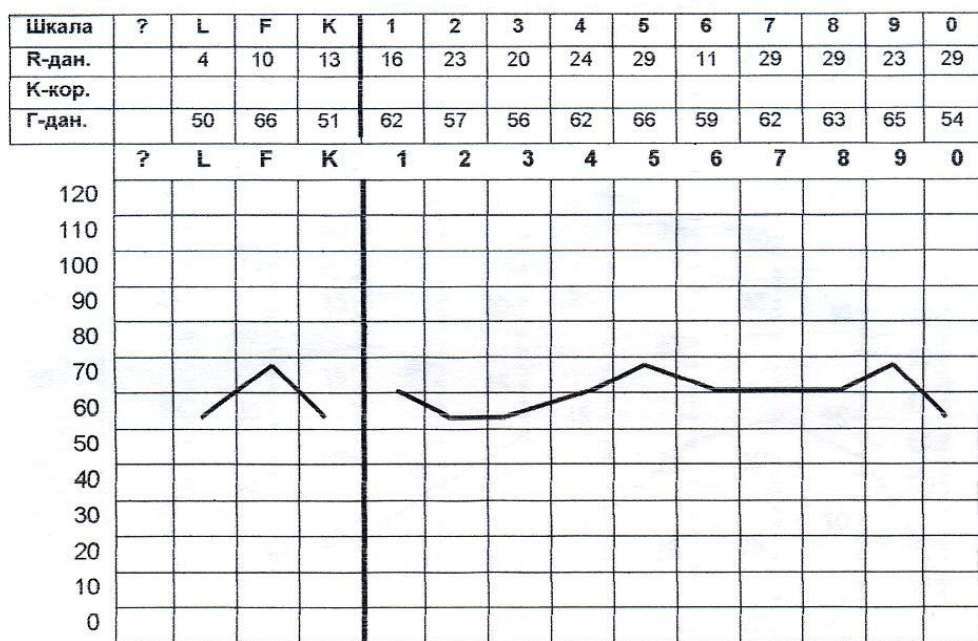


Рисунок 4 – Протокол методики ММРІ (генотип А1А2)

Группа носителей генотипа А2А2. Усредненный личностный профиль (рисунок 6) для лиц с генотипом А2А2 соответствует следующей психогенетической характеристике - преобладает абстрактно-аналитический стиль восприятия, проявляющийся в способности воссоздавать целостный образ на основании минимальной информации с обращением особого внимания на субъективно-значимые аспекты, больше связанные с миром собственных фантазий, чем с реальностью. При хорошем интеллекте личности данного типа отличаются творческой ориентированностью, оригинальностью высказываний и суждений, своеобразием интересов и увлечений.

Данный профиль характерен для акцентуации по экспансивно-шизоидному типу, отличающемуся подчеркнутым нонконформизмом и противопоставлением окружению своих субъективных установок, взглядов и суждений, жесткостью и эгоцентризмом установок, в соответствии с протоколом ММРІ (в соответствии с рисунком 5,6).

В проведенном нами исследовании были получены данные, согласно которым частота носительства генотипа А2А2 достоверно чаще встречается при параноидной и шубообразной шизофрении, соответственно - $\chi^2 = 4,67$ ($p < 0,05$) - $51,35 \pm 8,21$, $n=19$ и $21,56 \pm 5,75$, $n=11$; $\chi^2 = 4,11$ ($p < 0,05$) - $47,05 \pm 12,11$, $n=8$ и $21,56 \pm 5,75$, $n=11$. Риск развития шизофрении для носителей генотипа А2А2, соответственно увеличивается в 2,39 и 2,18 раза относительно контрольной группы.

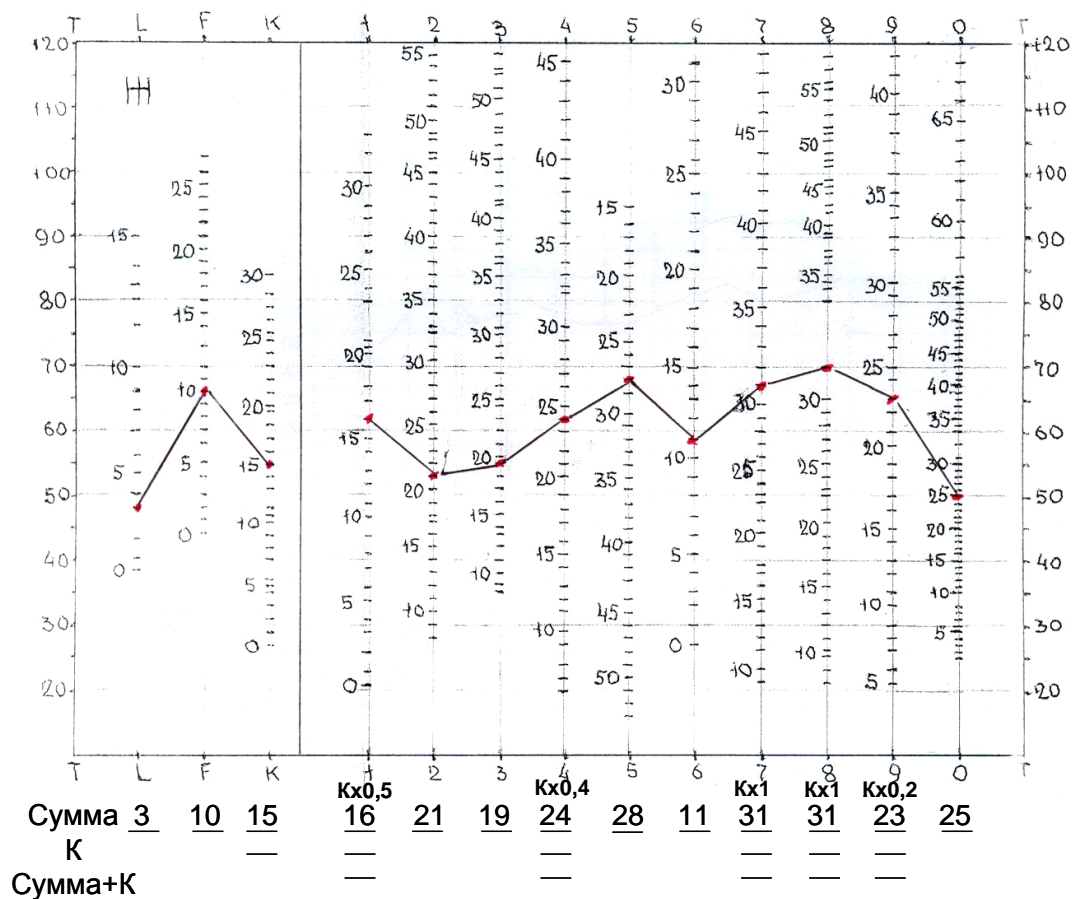


Рисунок 5 - Усредненный личностный профиль исследованных лиц контрольной группы с генотипом A2A2

Данный усредненный личностный профиль характеризуется следующим: наблюдаются определенная избирательность в контактах, известный субъективизм в оценке людей и явлений окружающей жизни, независимость взглядов, склонность к абстракции, т.е. к обобщениям и информации, отвлеченной от конкретики и повседневности. Выявляется выраженная потребность в актуализации своей индивидуальности. Личностям этого круга труднее адаптироваться к обыденным формам жизни, прозаическим аспектам быта. Индивидуальность у них настолько выражена, что прогнозировать их высказывания и поступки, сравнивая с привычными стереотипами, фактически бесполезно. У них недостаточно сформирована реалистическая платформа, базирующаяся на житейском опыте; они больше ориентируются на свой субъективизм и интуицию. В силу того, что они скорее рациональны, чем эмоциональны, так больше опираются на свои суждения, чем на чувства, и, в то же время, оторваны от реальности окружающего мира, их следует отнести к рациональным ирреалистичным личностям.

То, что для большинства является критической ситуацией, лицами с высокой 8-ой шкалой часто расценивается иначе в силу своеобразия их иерархии ценностей. Ситуация, субъективно воспринимаемая ими как стресс, вызывает состояние растерянности. Защитный механизм, проявляющийся при трансформации тревоги - интеллектуальная переработка и уход в мир мечты и фантазий. Для них характерен профессиональный тропизм к видам деятельности свободного, творческого стиля, они стремятся к избеганию любых формальных рамок, режимных видов труда.

В отличие от личностей другого типа, их индивидуальность лишь усугубляется при противодействии окружения, что проявляется усилением признаков дезадаптации.

Исследователи ММРП [6-7] сообщали, что на психологическом уровне данному типу профиля соответствуют такие особенности, как хроническое чувство душевного дискомфорта, сниженная продуктивность, склонность к мистицизму, скованность в межличностных контактах. На клиническом уровне профилю такого типа может соответствовать диагноз параноидного, шизоидного или шизоподобного личностного расстройства (по классификации DSM-IV). Ни один из исследованных нами доноров не обращался за помощью к психологам или психотерапевтам, несмотря на потребность в помощи этих специалистов, вплоть до оглашения им результатов исследования.

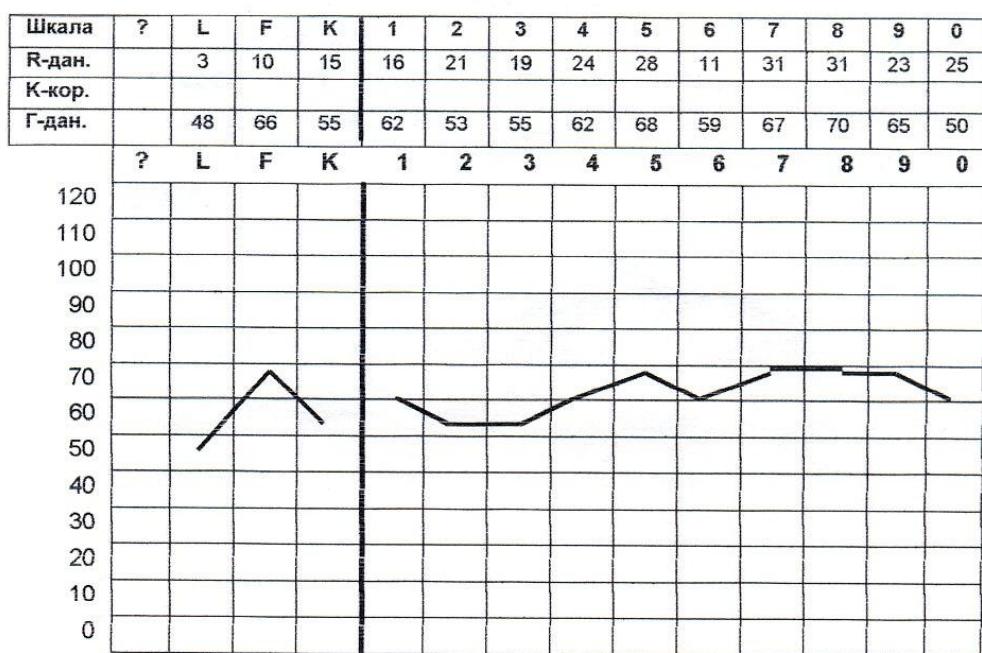


Рисунок 6- Протокол методики ММРІ (генотип А2А2)

Полученная ассоциация аллельного полиморфизма гена 5HT_{2A} с оценками, соответствующими шкалам шизофрении у психически здоровых людей позволяет предположить, что этот полиморфизм связан с выраженностью шизоидных черт, по крайней мере, тех, которые оценивает данная шкала, а именно, с социальной отчужденностью, внутренним напряжением и своеобразием мыслей и поступков (в соответствии с таблицей 3).

Таблица 3 - Средние значения оценок по шкалам ММРІ и частоты генотипов гена серотонинового рецептора 5HT_{2A}, % (группа условно психически здоровых лиц)

Шкала ММРІ	A1A1 (n=3)	A1A2 (n=37)	A2A2 (n=11)	Значимость различий
L	43	50	48	
F	62	66	66	
K	57	51	55	
Ипохондрия (1)	57	62	62	T=4,38, p<0,001
Депрессия (2)	49	57	53	T=5,18, p<0,001
Истерия (3)	51	56	55	T=3,05, p<0,01
Психопатическая девиация (4)	55	62	62	T=2,07, p<0,05
Мужественность-женственность(5)	72	66	68	
Паранойя (6)	59	59	59	
Психастения (7)	70	62	67	T=2,09, p<0,05
Шизофрения (8)	65	63	70	
Мания (9)	63	65	65	
Социальная интроверсия (0)	46	54	50	T=3,98, p<0,001

Выводы:

- усредненный личностный профиль носителей генотипа A1A1 соответствовал крайним вариантам нормы, не переходящим за грань акцентуации личности;
- усредненный личностный профиль лиц с генотипом A1A2 выявляет возможность развития гиперкомпенсаторной реакции псевдоманиакального типа с тенденцией отрицания проблем в ситуации объективно сложной, угрожающей тяжелыми последствиями;
- профиль шизоидной акцентуации у носителей генотипа A2A2, который характеризуется пиками на шкалах 2-7, позволяет высказать предположение, что он может более широко использоваться в качестве психометрического критерия при диагностике лиц с высоким риском развития шизофрении и может характеризовать преморбидную личность больных шизофренией;
- наиболее высокая значимость различий для шкалы «2» - депрессия, шкалы «1» - ипохондрия, шкалы «3» - истерия, шкалы «0» - социальная интроверсия и шкалы «4» - психопатическая девиация, шкалы «7» - психопатическая девиация у условно психически здоровых лиц показывает, что полиморфизм гена 5HT_{2A} (A2A2) связан с выраженностью шизоидных черт, по крайней мере, тех, которые оценивает данная шкала, а именно, с социальной отчужденностью, внутренним напряжением и своеобразием мыслей и поступков, достигающих уровня патологических черт личности.

СПИСОК ЛИТЕРАТУРЫ

- 1 Du L., Bakish D., Ravindran A.V. et al. An association of 5HT_{2A} receptor, serotonin transporter, and tryptophan hydroxylase gene polymorphisms in major depression // *Am J. Med. Genet.* - 1998. - Vol. 81, № 6. - P.522-528.
- 2 Harrison P.J., Burnet P.W. The 5HT_{2a} (serotonin 2A) receptor gene in the aetiology, pathophysiology and pharmacotherapy of schizophrenia // *J. Psychopharmacol. Oxf.* - 1997. - V. 11, N 1. - P. 18-20.
- 3 Mann J.J., Malone K.M., Nielsen D. et al. Association of a polymorphism of the 5HT_{2A} receptor gene promoter region with alcohol dependence // *Am J. Psychiatry.* - 1997. - Vol.154. - P. 1451-1453.
- 4 Митюшина Н.Г., Абрамова Л.И., Каледа В.Г., Голимбет В.Е. Полиморфизм локуса А-1438-С гена рецептора серотонина типа 2А (5HT_{2A}) у больных шизофренией. // *Журнал неврологии и психиатрии.* - 2003. - № 3. - С. 43-46.
- 5 Spurlock G., Neils A., Holmans P. et al A family based association study of T/102C polymorphism in 5HT_{2A} and schizophrenia plus identification of new polymorphisms in the promoter // *Mol. Psychiat.* - 1998. - Vol. 2. - P. 42-49.
- 6 Собчик Л.Н. Стандартизированный многофакторный метод исследования личности // *СМИЛ.* - СПб.: Речь, 2000. - С. 3-25.
- 7 Hathaway S., McKinley J. Basic readings on MMPI in psychology and medicine. - Minneapolis: 1956. - 298 p.

Қ.З. Садуақасова

С.Ж. Асфендияров атындағы Қазақ Ұлттық медицина университеті

ҚАЗАҚ ПОПУЛЯЦИЯСЫНДА АНЫҚТАЛАТЫН ПСИХИАТРИЯЛЫҚ ТҰЛҒА ЕРЕКШЕЛІКТЕРІМЕН СЕРОТОНИНДІК РЕЦЕПТОР 5HT_{2A} АЛЛЕЛЬДІ ПОЛИМОРФИЗМІНІҢ АССОЦИАЦИЯСЫ

Түйін: MMPI әдісі бойынша психометриялық тұлға ерекшеліктерімен анықталатын аллельді 5HT_{2A} генінің полиморфизм ассоциациясын зерттеу нәтижелері көрсетілген. Шартты психикалық сау тұлғаларда 2-1-3-0-4 шкаласындағы айырмашылықтардың аса жоғары болуы эмоционалдық бұзылыстар (депрессия) патогенезінде тұлғаның патологиялық қасиеттерінің көрінуінде серотониннің қатысуы дәлелдейді және шизофрения тәрізді бұзылыстар патогенезінде серотониндік рецептор 5HT_{2A} (генотипі А2А2) генінің мүмкін болатын қатысуын көрсетеді.

Түйінді сөздер: серотонин рецептордың гені 5HT_{2A}, 5HT_{2A} генінің аллельді полиморфизмі, шизофрениямен және шартты психикалық сау тұлғалар тобында шизофрениялық спектр бұзылысымен ассоциациясы.

K.Z. Saduakasova

Asfendiyarov Kazakh National Medical University

THE ASSOCIATION OF ALLELIC POLYMORPHISM OF THE 5HT_{2A} SEROTONIN RECEPTOR GENE WITH PSYCHOMETRICALLY IDENTIFIED PECULIARITIES OF PERSONALITY IN THE KAZAKH POPULATION

Resume: The results of the study of the association of the allelic polymorphism of the 5HT_{2A} gene with psychometrically revealed personality traits using the MMPI method are shown. The highest significance of the differences for scales 2-1-3-0-4 in conditionally mentally healthy individuals proves the participation of serotonin in the pathogenesis of emotional disorders (depression), in the manifestation of pathological personality traits, and indicates the possible involvement of the 5HT_{2A2} serotonin receptor gene (genotype A2A2) in the formation of a number of endogenous process features.

Keywords: serotonin receptor gene 5HT_{2A}, association of the allelic polymorphism of the 5HT_{2A} gene with schizophrenia and disorders of schizophrenic spectrum in a group of conditionally healthy persons, MMPI.