

БИОЛОГИЧЕСКИЕ ИССЛЕДОВАНИЯ

УДК 575.174.015.3:616.89-008.44-058.862|465*10*17|(571.54/.55)

Для цитирования: Бодагова Е.А., Говорин Н.В. Исследование генетических полиморфизмов нейромедиаторных систем мозга у социальных сирот с психопатологическими нарушениями. Сибирский вестник психиатрии и наркологии. 2024. № 1 (122). С. 5-17. [https://doi.org/10.26617/1810-3111-2024-1\(122\)-5-17](https://doi.org/10.26617/1810-3111-2024-1(122)-5-17)

Исследование генетических полиморфизмов нейромедиаторных систем мозга у социальных сирот с психопатологическими нарушениями

Бодагова Е.А., Говорин Н.В.

ФГБОУ ВО «Читинская государственная медицинская академия» Минздрава России
Россия, 672000, Чита, ул. Горького, 39А

РЕЗЮМЕ

Актуальность. Воспитанники интернатных учреждений имеют крайне негативные показатели психического и физического здоровья в отличие от детей, проживающих в полных семьях. В структуре заболеваемости психическими расстройствами лидируют психопатологические нарушения. Причинами формирования психических расстройств являются не только средовые и социальные факторы, но и генетическая предрасположенность. Ряд определенных полиморфизмов генов дофаминовой и серотониновой нейромедиаторных систем мозга имеет патогенетическое значение в формировании эмоциональных и поведенческих нарушений. Поэтому на сегодняшний день остается актуальным исследование полиморфизмов генов нейромедиаторных систем мозга, особенно в рамках изучения здоровья детей, оставшихся без попечения родителей. **Цель:** изучение вклада полиморфных вариантов генов (*TPH1*, *MAOA*, *HTR2A*, *DRD4*, *COMT*, *DBH*, *DRD2*) нейромедиаторных систем мозга в развитие психопатологических нарушений у детей, оставшихся без попечения родителей в Забайкальском крае. **Материалы и методы.** Проведено клиничко-психопатологическое обследование 516 воспитанников из Центров помощи детям, оставшимся без попечения родителей. Психометрическая диагностика осуществлялась с помощью стандартизированных скрининговых методик: опросники Спилбергера-Ханина, М. Ковач, Басса-Дарки. Психические и поведенческие расстройства диагностированы по критериям МКБ-10. Сформированы две группы детей и подростков 10-17 лет: основная – оставшиеся без попечения родителей (n=400), группа контроля – проживающие в полных семьях (n=100). В дальнейшем выполнено молекулярно-генетическое типирование полиморфных вариантов генов: rs1800532 *TPH1* (A218C), rs6323 *MAOA* (R297R), rs6313 *HTR2A* (T102C), rs1800955 *DRD4* (C-521T), rs4680 *COMT* (G472A), rs1611115 *DBH* (C-1021T), rs1800497 *DRD2* (Taq1A), определены частоты генотипов и аллелей данных генов. **Результаты.** Установлено, что полиморфные варианты генов rs1800532 *TPH1* (A218C), rs4680 *COMT* (G472A), rs1800497 *DRD2* (Taq1A) и rs1611115 *DBH* (C-1021T) ассоциированы с психопатологическими нарушениями. В группе социальных сирот с повышенной тревожностью, агрессивностью и криминальным поведением частота встречаемости аллелей и генотипов полиморфных вариантов генов rs1800532 *TPH1* (A218C), rs4680 *COMT* (G472A) и rs1611115 *DBH* (C-1021T) оказалась статистически значимо ($p < 0,05$) выше, чем в группе контроля. Также было выявлено, что полиморфный вариант rs1800497 гена *DRD2* (Taq1A) ассоциирован с тревожностью.

Ключевые слова: оставшиеся без попечения родителей дети, социальные сироты, полиморфизм генов, психопатологические нарушения.

ВВЕДЕНИЕ

Состояние здоровья детей, оставшихся без попечения родителей, значительно отличается от здоровья детей, проживающих в полных семьях. Воспитанники интернатных учреждений имеют крайне негативные показатели психического и физического здоровья [1, 2]. С трудностями школьного обучения связан низкий уровень познавательной деятельности этого контингента детей. Основными психопатологическими расстройствами социальных сирот являются депрессии, суициды,

тревожность, агрессивность, задержки психического развития, когнитивные нарушения, аддиктивные расстройства [3, 4, 5, 6]. В качестве наиболее существенных причин формирования психических расстройств авторы приводят не только средовые и социальные факторы, но и генетическую предрасположенность [7, 8, 9]. В настоящее время признано, что важные патогенетические механизмы психических расстройств связаны с нарушениями нейромедиаторных систем мозга.

Исследования показали, что ряд определенных полиморфизмов генов дофаминовой и серотониновой нейромедиаторных систем может иметь патогенетическое значение в формировании различных эмоциональных и поведенческих нарушений [8, 10, 11, 12]. Отечественные и зарубежные авторы относят к категории высокого риска по развитию склонности к антисоциальному поведению, депрессии, тревожности и алкоголизации наличие следующих полиморфизмов генов: rs1800532 *TPHI* (A218C), rs6323 *MAOA* (R297R), rs6313 *HTR2A* (T102C), rs1800955 *DRD4* (C-521T), rs4680 *COMT* (G472A), rs1611115 *DBH* (C-1021T), rs1800497 *DRD2* (Taq1A) [12, 13, 14].

Обсуждается, что полиморфизм гена триптофангидроксилазы 1 (*TPHI*) тесно ассоциирован со склонностью к суицидальному поведению, с развитием депрессивных психозов и высокой тревожностью [13]. Мутации в дофаминовых рецепторах второго и четвертого типов *DRD2* и *DRD4* могут являться маркерами импульсивности, делинквентного поведения и употребления ПАВ [15, 16]. Ассоциация с агрессивным поведением гена *COMT* (катехол-О-метилтрансферазы) установлена многими учеными [8, 11, 12]. Полиморфные варианты гена *DBH* (дофамин-β-гидроксилазы) влияют на развитие зависимости от алкоголя [17]. Исследования зарубежных авторов выявили связь суицидального поведения с полиморфизмом гена рецептора 2А серотонина – *HTR2A* [18]. Полиморфизм гена моноаминоксидазы А (*MAOA*) считается вероятным геном-кандидатом антисоциального поведения и склонности к алкоголизации [7, 19, 20].

В связи с вышеперечисленным изучение генов-кандидатов, связанных с риском возникновения эмоциональных и поведенческих нарушений, является на сегодняшний день наиболее актуальным и перспективным направлением в плане дифференцированного подхода к последующей психопрофилактике и лечению психической патологии у детей, оставшихся без попечения родителей.

ЦЕЛЬ ИССЛЕДОВАНИЯ

Изучить вклад полиморфных вариантов генов (*TPHI*, *MAOA*, *HTR2A*, *DRD4*, *COMT*, *DBH*, *DRD2*) нейромедиаторных систем мозга в развитие психопатологических нарушений у детей, оставшихся без попечения родителей, в Забайкальском крае.

МАТЕРИАЛЫ И МЕТОДЫ

Проведено клинико-психопатологическое обследование 516 воспитанников из Центров помощи детям, оставшимся без попечения родителей. На следующем этапе на материале выборки выполнено молекулярно-генетическое типирование исследуемых генов в группах: 1) 400 социальных сирот – основная группа (из них 60,7% (n=243) мальчи-

ков и 39,3% (n=157) девочек в возрасте от 10 до 17 лет); 2) 100 детей и подростков, обучающихся в общеобразовательной школе и проживающих в своих биологических полных семьях – группа контроля (включая 54,0% мальчиков (n=54) и 46,0% девочек (n=46) соответствующего возраста). Группы были сопоставимы по возрастной структуре: 13,0 (13,0; 13,4) и 14,0 (13,4; 14,0) года (U=23870,5, p=0,23). Психометрическая диагностика осуществлялась с помощью стандартизированных скрининговых методик: опросник Спилбергера-Ханина (определение уровня тревожности), опросник М. Ковач (определение уровня депрессивного состояния), опросник Басса-Дарки (оценка агрессивности и враждебности). Для клинической интерпретации психических и поведенческих расстройств применялись критерии МКБ-10.

Молекулярно-генетическое типирование для выявления однонуклеотидных полиморфизмов (ОНП) генов rs1800532 *TPHI* (A218C), rs6323 *MAOA* (R297R), rs6313 *HTR2A* (T102C), rs1800955 *DRD4* (C-521T), rs4680 *COMT* (G472A), rs1611115 *DBH* (C-1021T), rs1800497 *DRD2* (Taq1A) было проведено путём анализа ДНК, полученной из лейкоцитов периферической крови («Синтол», НПФ «Литех», Москва) с использованием SNP-наборов, соответствующих заявленному полиморфизму («Синтол», НПФ «Литех», Москва). Метод исследования: PCR-EPh, PCR-Rt – полимеразная цепная реакция с детекцией продукта амплификации в агарозном геле (PCR-EPh) либо в режиме реального времени (PCR-Rt) (амплификаторы «ДТ-96», НПФ «ДНК-Технология», Москва).

При проведении статистического анализа авторы руководствовались принципами Международного комитета редакторов медицинских журналов (ICMJE) и рекомендациями «Статистический анализ и методы в публикуемой литературе» (SAMPL). Номинальные данные описывались с указанием абсолютных значений и процентных долей. Для оценки соответствия распределений генотипов ожидаемым значениям при равновесии Харди-Вайнберга и для сравнения полученных распределений частот генотипов и аллелей в основной группе и группе контроля использовали критерий хи-квадрат Пирсона (χ^2). Оценка значимости различий показателей проводилась также за счет определения отношения шансов (OR). Статистическая значимость отношения шансов оценивалась исходя из значений 95% доверительного интервала (95% CI) [21]. Значения уровня p<0,05 рассматривались как статистически значимые. Статистическая обработка результатов исследования осуществлялась с помощью пакета программ IBM SPSS Statistics Version 25.0 (International Business Machines Corporation, США).

Этический аспект. При выполнении исследования авторы соблюдали этические принципы, предъявляемые Хельсинкской декларацией Всемирной медицинской ассоциации и Правилами клинической практики в Российской Федерации. От всех обследованных несовершеннолетних в возрасте 15-17 лет было получено письменное добровольное информированное согласие на участие в исследовании. Информированное согласие детей младше 15 лет подписывалось родителями, в отношении детей-сирот – директорами (законными представителями) ГУСО ЦПДОПР Забайкальского края (Государственное учреждение социального обслуживания «Центр помощи детям, оставшимся без попечения родителей»).

РЕЗУЛЬТАТЫ И ОБСУЖДЕНИЕ

При проведении психопатологического исследования с помощью стандартизированных опросников и тестов выявлены отличия между воспитанниками детских домов и детьми, проживающими в своих биологических семьях. По данным психодиагностического тестирования, у социальных сирот статистически значимо ($p < 0,05$) чаще проявлялась умеренная и высокая ситуационная тревожность, депрессивное состояние от легкой до выраженной степени, а также агрессивность среднего и высокого уровней. Сравнительная характеристика психопатологических показателей социальных сирот и детей, проживающих в полных семьях, представлена в таблице 1.

Т а б л и ц а 1. Сравнительное распределение показателей психометрического обследования социальных сирот и детей, проживающих в полных семьях

Исследуемый параметр	Дети из ЦПДОПР – социальные сироты (основная группа) (n=516)	Дети из полных семей (группа контроля) (n=100)	Тестовая статистика
Ситуационная тревожность (опросник Спилбергера-Ханина)			
Низкий уровень	19,4% (100/516)	40,0% (40/100)	$\chi^2=20,31$ df=2 p<0,001
Умеренный уровень	63,9% (330/516)	47,0% (47/100)	
Высокий уровень	16,7% (86/516)	13,0% (13/100)	
Личностная тревожность (опросник Спилбергера-Ханина)			
Низкий уровень	14,2% (73/516)	5,0% (5/100)	$\chi^2=6,34$ df=2 p=0,05
Умеренный уровень	57,0% (294/516)	63,0% (63/100)	
Высокий уровень	28,8% (149/516)	32,0% (32/100)	
Уровень депрессивного состояния (шкала М. Ковач)			
Отсутствие депрессии	48,4% (250/516)	59,0% (59/100)	$\chi^2=20,31$ df=3 p=0,007
Легкая депрессия	32,0% (165/516)	28,0% (28/100)	
Умеренная депрессия	6,0% (31/516)	10,0% (10/100)	
Выраженная депрессия	13,6% (70/516)	3,0% (3/100)	
Агрессивность (опросник Басса-Дарки)			
Низкий уровень	84,1% (434/516)	100,0% (100/100)	$\chi^2=18,33$ df=2 p<0,001
Средний уровень	12,6% (65/516)	0,0% (0/100)	
Высокий уровень	3,3% (17/516)	0,0% (0/100)	
Враждебность (опросник Басса-Дарки)			
Низкий уровень	79,5% (410/516)	88,0% (88/100)	$\chi^2=3,95$ df=2 p=0,14
Средний уровень	20,5% (106/516)	12,0% (12/100)	
Высокий уровень	0,0% (0/516)	0,0% (0/100)	

Примечание. n – количество обследованных, df – степени свободы, χ^2 – хи-квадрат Пирсона, p – уровень статистической значимости между исследуемыми группами.

На следующем этапе выполнено исследование образцов ДНК 400 социальных сирот (основная группа) и 100 детей из полных семей (группа контроля). Определены частоты однонуклеотидных полиморфных вариантов генов нейромедиаторных систем мозга: rs1800532 *TPH1* (A218C), rs6323 *MAOA* (R297R), rs6313 *HTR2A* (T102C), rs1800955 *DRD4* (C-521T), rs4680 *COMT* (G472A), rs1611115 *DBH* (C-1021T), rs1800497 *DRD2* (Taq1A). Результаты представлены в таблице 2.

После проведения молекулярно-генетического анализа и распределения детей и подростков основной группы и группы контроля согласно крите-

рию выраженности психопатологических показателей был проведен сравнительный анализ частот генотипов и аллелей в сравниваемых выборках.

Для определения взаимосвязи изучаемых полиморфизмов генов нейромедиаторных систем мозга с тревожностью сравнивались группа социальных сирот (n=325) и группа контроля (n=60) с выявленными средними и высокими показателями ситуационной тревожности по опроснику Спилбергера-Ханина. Статистически значимое различие было установлено в отношении двух полиморфных вариантов генов – rs1800532 *TPH1* (A218C) и rs4680 *COMT* (G472A).

При проведении анализа встречаемости полиморфного варианта rs1800532 гена *TPHI* (A218C) было выявлено, что в основной группе детей-сирот с ситуационной тревожностью частота генотипа А/А и аллеля А оказалась статистически значимо ($p < 0,05$) практически в 2 раза выше по сравнению с группой контроля, отношение шансов составило 1,94 [95% CI: 1,26-3,00]. Кроме то-

го, в основной группе детей-сирот с ситуационной тревожностью генотип А/А и аллель А полиморфного варианта rs4680 гена *COMT* (G472A) также встречались со статистически значимо ($p < 0,05$) более высокой частотой, чем в группе контроля, отношение шансов составило 1,83 [95% CI: 1,22-2,76]. Полученные данные представлены в таблице 3.

Т а б л и ц а 2. Сравнительное распределение частот встречаемости полиморфных вариантов изученных генов у социальных сирот и детей, проживающих в полных семьях

Исследуемый параметр			Дети из ЦПОПР – социальные сироты (основная группа) (n=516)	Дети из полных семей (группа контроля) (n=100)	Тестовая статистика
Ген	ОНП	Генотип			
<i>TPHI</i> (A218C)	rs1800532	A/A	15,8% (63/400)	12,0% (12/100)	$\chi^2=8,68$ df=2 p=0,013
		C/A	52,0% (208/400)	40,0% (40/100)	
		C/C	32,2% (129/400)	48,0% (48/100)	
<i>MAOA</i> (R297R)	rs6323	A/A	45,5% (182/400)	36,0% (36/100)	$\chi^2=9,16$ df=2 p=0,01
		C/A	36,8% (147/400)	53,0% (53/100)	
		C/C	17,7% (71/400)	11,0% (11/100)	
<i>HTR2A</i> (T102C)	rs6313	C/C	44,5% (178/400)	38,0% (38/100)	$\chi^2=4,63$ df=2 p=0,1
		C/T	38,5% (154/400)	50,0% (50/100)	
		T/T	17,0% (68/400)	12,0% (12/100)	
<i>DRD4</i> (C-521T)	rs1800955	C/C	27,2% (109/400)	30,0% (30/100)	$\chi^2=0,6$ df=2 p=0,74
		T/C	47,3% (189/400)	43,0% (43/100)	
		T/T	25,5% (102/400)	27,0% (27/100)	
<i>COMT</i> (G472A)	rs4680	G/G	28,5% (114/400)	40,0% (40/100)	$\chi^2=6,58$ df=2 p=0,04
		G/A	47,3% (189/400)	45,0% (45/100)	
		A/A	24,2% (97/400)	15,0% (15/100)	
<i>DBH</i> (C-1021T)	rs1611115	C/C	40,8% (163/400)	39,0% (39/100)	$\chi^2=1,5$ df=2 p=0,47
		C/T	48,8% (195/400)	54,0% (54/100)	
		T/T	10,4% (42/400)	7,0% (7/100)	
<i>DRD2</i> (Taq1A)	rs1800497	C/C	35,8% (143/400)	49,0% (49/100)	$\chi^2=8,8$ df=2 p=0,01
		C/T	42,0% (168/400)	40,0% (40/100)	
		T/T	22,2% (89/400)	11,0% (11/100)	

Примечание. n – Количество обследованных, df – степени свободы, χ^2 – хи-квадрат Пирсона, p – уровень статистической значимости между исследуемыми группами.

Также была проанализирована частота встречаемости генотипов и аллелей полиморфизмов изучаемых генов нейромедиаторных систем мозга в группе социальных сирот (n=349) и группе контроля (n=95) в зависимости от личностной тревожности по опроснику Спилбергера-Ханина (табл. 4). Из данных таблицы 4 видно, что статистически значимые отличия показали полиморфные варианты двух генов – rs1800532 *TPHI* (A218C) и rs1800497 *DRD2* (Taq1A). Генотип А/А и аллель А rs1800532 гена *TPHI* (A218C) статистически значимо ($p < 0,05$) с более высокой частотой встречались в основной группе социальных сирот, при OR=1,60 [95% CI: 1,13-2,24]. В этой же группе обнаружена статистически значимая ($p < 0,05$) более высокая частота встречаемости генотипа Т/Т и аллеля Т полиморфного маркера rs1800497 гена *DRD2* (Taq1A), чем в группе контроля, при OR=1,71 [95% CI: 1,22-2,40].

Согласно результатам отечественных и зарубежных исследований, полиморфизм гена триптофангидроксилазы 1 (*TPHI*) связан с риском развития тревожных расстройств [22, 23], а полиморфный вариант rs4680 гена *COMT* ассоциирован с предрасположенностью к формированию панических состояний [24]. В то время как генетический полиморфизм дофаминового рецептора второго типа rs1800497 *DRD2* (Taq1A) авторы в большей мере связывают со склонностью к импульсивности [25, 26]. Таким образом, проведенное собственное исследование выявило и подтвердило не только ассоциацию полиморфизмов генов rs1800532 *TPHI* (A218C) и rs4680 *COMT* (G472A) с повышенной тревожностью, но также продемонстрировало вклад полиморфного варианта rs1800497 гена *DRD2* (Taq1A) в формирование и развитие дезадаптивной тревожной симптоматики.

Т а б л и ц а 3. Сравнительное распределение частот встречаемости генотипов и аллелей полиморфных вариантов генов в зависимости от ситуационной тревожности у социальных сирот и детей, проживающих в полных семьях

Группа	Аллель	Частота аллели, p	χ^2 , df, p	Генотип	Частота генотипа, %	χ^2 , df, p
TPH1 (A218C) rs1800532						
Дети из ЦПДОПР – социальные сироты (основная группа) (n=325)	A	0,42	$\chi^2=9,22$ df=1 p=0,002	A/A	16,3	$\chi^2=10,38$ df=2 p=0,006
	C	0,58		C/A	50,2	
				C/C	33,5	
Дети из полных семей (группа контроля) (n=60)	A	0,27		A/A	8,3	
	C	0,73		C/A	36,7	
				C/C	55,0	
MAOA (R297R) rs6323						
Дети из ЦПДОПР – социальные сироты (основная группа) (n=325)	A	0,64	$\chi^2=0,15$ df=1 p=0,7	A/A	45,6	$\chi^2=3,63$ df=2 p=0,16
	C	0,36		C/A	36,9	
				C/C	17,5	
Дети из полных семей (группа контроля) (n=60)	A	0,66		A/A	41,7	
	C	0,34		C/A	48,3	
				C/C	10,0	
HTR2A (T102C) rs6313						
Дети из ЦПДОПР – социальные сироты (основная группа) (n=325)	C	0,63	$\chi^2=0,25$ df=1 p=0,62	C/C	44,0	$\chi^2=3,67$ df=2 p=0,16
	T	0,37		C/T	38,5	
				T/T	17,5	
Дети из полных семей (группа контроля) (n=60)	C	0,61		C/C	35,0	
	T	0,39		C/T	51,7	
				T/T	13,3	
DRD4 (C-521T) rs1800955						
Дети из ЦПДОПР – социальные сироты (основная группа) (n=325)	C	0,51	$\chi^2=0,79$ df=1 p=0,37	C/C	27,1	$\chi^2=3,38$ df=2 p=0,18
	T	0,49		T/C	48,0	
				T/T	24,9	
Дети из полных семей (группа контроля) (n=60)	C	0,47		C/C	28,3	
	T	0,53		T/C	36,7	
				T/T	35,0	
COMT (G472A) rs4680						
Дети из ЦПДОПР – социальные сироты (основная группа) (n=325)	G	0,52	$\chi^2=8,68$ df=1 p=0,003	G/G	27,4	$\chi^2=8,28$ df=2 p=0,02
	A	0,48		G/A	47,7	
				A/A	24,9	
Дети из полных семей (группа контроля) (n=60)	G	0,66		G/G	43,3	
	A	0,34		G/A	45,0	
				A/A	11,7	
DBH (C-1021T) rs1611115						
Дети из ЦПДОПР – социальные сироты (основная группа) (n=325)	C	0,64	$\chi^2=0,69$ df=1 p=0,41	C/C	39,1	$\chi^2=2,66$ df=2 p=0,26
	T	0,36		C/T	48,9	
				T/T	12,0	
Дети из полных семей (группа контроля) (n=60)	C	0,67		C/C	40,0	
	T	0,33		C/T	55,0	
				T/T	5,0	
DRD2 (Taq1A) rs1800497						
Дети из ЦПДОПР – социальные сироты (основная группа) (n=325)	C	0,55	$\chi^2=3,12$ df=1 p=0,08	C/C	32,9	$\chi^2=2,83$ df=2 p=0,24
	T	0,45		C/T	43,4	
				T/T	23,7	
Дети из полных семей (группа контроля) (n=60)	C	0,64		C/C	43,3	
	T	0,36		C/T	40,0	
				T/T	16,7	

Примечание. n – Количество обследованных, df – степени свободы, χ^2 – хи-квадрат Пирсона, p – уровень статистической значимости между исследуемыми группами.

Т а б л и ц а 4. Сравнительное распределение частот встречаемости генотипов и аллелей полиморфных вариантов генов в зависимости от личностной тревожности у социальных сирот и детей, проживающих в полных семьях

Группа	Аллель	Частота аллели, р	χ^2 , df, p	Генотип	Частота генотипа, %	χ^2 , df, p
<i>TPH1 (A218C) rs1800532</i>						
Дети из ЦПДОПР – социальные сироты (основная группа) (n=349)	A	0,42	$\chi^2=7,29$ df=1 p=0,007	A/A	16,0	$\chi^2=9,72$ df=2 p=0,008
	C	0,58		C/A	52,7	
				C/C	31,3	
Дети из полных семей (группа контроля) (n=95)	A	0,32		A/A	11,6	
	C	0,68		C/A	40,0	
				C/C	48,4	
<i>MAOA (R297R) rs6323</i>						
Дети из ЦПДОПР – социальные сироты (основная группа) (n=349)	A	0,64	$\chi^2=0,41$ df=1 p=0,52	A/A	45,6	$\chi^2=6,56$ df=2 p=0,04
	C	0,36		C/A	38,1	
				C/C	16,3	
Дети из полных семей (группа контроля) (n=95)	A	0,62		A/A	35,8	
	C	0,38		C/A	52,6	
				C/C	11,6	
<i>HTR2A (T102C) rs6313</i>						
Дети из ЦПДОПР – социальные сироты (основная группа) (n=349)	C	0,64	$\chi^2=0,02$ df=1 p=0,88	C/C	45,0	$\chi^2=5,59$ df=2 p=0,06
	T	0,36		C/T	37,5	
				T/T	17,5	
Дети из полных семей (группа контроля) (n=95)	C	0,63		C/C	37,9	
	T	0,37		C/T	50,5	
				T/T	11,6	
<i>DRD4 (C-521T) rs1800955</i>						
Дети из ЦПДОПР – социальные сироты (основная группа) (n=349)	C	0,51	$\chi^2=0,08$ df=1 p=0,78	C/C	26,6	$\chi^2=0,96$ df=2 p=0,62
	T	0,49		T/C	47,6	
				T/T	25,8	
Дети из полных семей (группа контроля) (n=95)	C	0,52		C/C	30,5	
	T	0,48		T/C	42,1	
				T/T	27,4	
<i>COMT (G472A) rs4680</i>						
Дети из ЦПДОПР – социальные сироты (основная группа) (n=349)	G	0,52	$\chi^2=5,35$ df=1 p=0,02	G/G	28,4	$\chi^2=5,11$ df=2 p=0,08
	A	0,48		G/A	47,5	
				A/A	24,1	
Дети из полных семей (группа контроля) (n=95)	G	0,62		G/G	38,9	
	A	0,38		G/A	45,3	
				A/A	15,8	
<i>DBH (C-1021T) rs1611115</i>						
Дети из ЦПДОПР – социальные сироты (основная группа) (n=349)	C	0,65	$\chi^2=0,25$ df=1 p=0,62	C/C	40,1	$\chi^2=1,51$ df=2 p=0,47
	T	0,35		C/T	49,6	
				T/T	10,3	
Дети из полных семей (группа контроля) (n=95)	C	0,67		C/C	40,0	
	T	0,33		C/T	53,7	
				T/T	6,3	
<i>DRD2 (Taq1A) rs1800497</i>						
Дети из ЦПДОПР – социальные сироты (основная группа) (n=349)	C	0,55	$\chi^2=9,72$ df=1 p=0,002	C/C	33,8	$\chi^2=8,68$ df=2 p=0,01
	T	0,45		C/T	43,0	
				T/T	23,2	
Дети из полных семей (группа контроля) (n=95)	C	0,68		C/C	47,4	
	T	0,32		C/T	41,1	
				T/T	11,6	

Примечание. n – Количество обследованных, df – степени свободы, χ^2 – хи-квадрат Пирсона, p – уровень статистической значимости между исследуемыми группами.

Т а б л и ц а 5. Сравнительное распределение частот встречаемости полиморфных вариантов генов в зависимости от депрессивной симптоматики у социальных сирот и детей, проживающих в полных семьях (df=2)

Генотип	Дети из ЦПДОПР – социальные сироты (основная группа) (n=211)	Дети из полных семей (группа контроля) (n=41)	Тестовая статистика	
			χ^2	p
<i>TPH1</i> (A218C) rs1800532				
A/A	19,9% (42/211)	9,8% (4/41)	$\chi^2=3,25$	p=0,2
C/A	45,5% (96/211)	43,9% (18/41)		
C/C	34,6% (73/211)	46,3% (19/41)		
<i>MAOA</i> (R297R) rs6323				
A/A	46,4% (98/211)	39,0% (16/41)	$\chi^2=3,23$	p=0,2
C/A	37,0% (78/211)	54,2% (21/41)		
C/C	16,6% (35/211)	9,8% (4/41)		
<i>HTR2A</i> (T102C) rs6313				
C/C	41,7% (88/211)	34,1% (14/41)	$\chi^2=3,05$	p=0,22
C/T	39,3% (83/211)	53,7% (22/41)		
T/T	19,0% (40/211)	12,2% (5/41)		
<i>DRD4</i> (C-521T) rs1800955				
C/C	25,1% (53/211)	29,3% (12/41)	$\chi^2=2,14$	p=0,34
T/C	51,2% (108/211)	39,0% (16/41)		
T/T	23,7% (50/211)	31,7% (13/41)		
<i>COMT</i> (G472A) rs4680				
G/G	28,9% (61/211)	46,3% (19/41)	$\chi^2=5,08$	p=0,08
G/A	47,4% (100/211)	39,0% (16/41)		
A/A	23,7% (50/211)	14,7% (6/41)		
<i>DBH</i> (C-1021T) rs1611115				
C/C	41,7% (88/211)	41,5% (17/41)	$\chi^2=1,53$	p=0,46
C/T	47,4% (100/211)	53,7% (22/41)		
T/T	10,9% (23/211)	4,8% (2/41)		
<i>DRD2</i> (Taq1A) rs1800497				
C/C	37,9% (80/211)	46,3% (19/41)	$\chi^2=1,56$	p=0,46
C/T	37,0% (78/211)	36,6% (15/41)		
T/T	25,1% (53/211)	17,1% (7/41)		

Примечание – Количество обследованных, df – степени свободы, χ^2 – хи-квадрат Пирсона, p – уровень статистической значимости между исследуемыми группами.

Сравнительный анализ частот генотипов в группах социальных сирот и детей из полных семей с выраженными показателями депрессивного состояния по опроснику М. Ковач не выявил статистически значимых отличий по полиморфным вариантам изучаемых генов (табл. 5).

Далее сравнивались частоты генотипов в исследуемых группах детей и подростков с высокими суммарными индексами агрессивности и враждебности по опроснику Басса-Дарки (табл. 6). Статистически значимые различия частот генотипов были установлены только для полиморфного варианта rs1800532 гена *TPH1* (A218C) в зависимости от проявлений конфликтности и агрессивных тенденций. Так, в группе социальных сирот со средними и высокими показателями агрессивности частота встречаемости генотипа A/A на 5,1% превышала таковую в группе контроля. Вместе с тем генотип C/C в группе детей из полных семей встречался на 28% чаще, чем в основной группе ($\chi^2=9,46$, df=2, p=0,0009).

При применении мультипликативной модели наследования обнаружено, что частота аллеля А полиморфного варианта rs1800532 гена *TPH1* (A218C) в основной группе составила 0,48 и 0,32 – в группе контроля, при OR=2,01 [95% CI: 1,29-3,13]. Частота аллеля С составила 0,52 и 0,68 в основной группе и группе контроля соответственно, при OR=0,50 [95% CI: 0,32-0,78] ($\chi^2=9,52$, df=1, p=0,002).

По показателям враждебности в виде комплекса негативных эмоций в восприятии окружающих и происходящих событий различия в частоте генотипов установлены в отношении полиморфных вариантов rs1800532 гена *TPH1* (A218C) и rs4680 гена *COMT* (G472A). Генотип A/A гена *TPH1* (A218C) rs1800532 в основной группе встречался на 8,4% чаще, в то время как в группе контроля на 21,3% чаще зарегистрирован генотип C/C ($\chi^2=9,14$, df=2, p=0,01). Частота аллеля А составила 0,47 в группе социальных сирот и 0,32 – в группе детей из полных семей, при OR=1,88 [95% CI: 1,22-2,89].

Т а б л и ц а 6. Сравнительное распределение частот встречаемости генотипов и аллелей полиморфных вариантов генов в зависимости от склонности к криминальному поведению у социальных сирот и детей, проживающих в полных семьях

Группа	Аллель	Частота аллели, p	χ^2 , df, p	Генотип	Частота генотипа, %	χ^2 , df, p
TPH1 (A218C) rs1800532						
Дети из ЦПДОПР – социальные сироты (основная группа) (n=55)	A	0,44	$\chi^2=4,82$ df=1 p=0,03	A/A	12,7	$\chi^2=9,46$ df=2 p=0,009
	C	0,56		C/A	63,7	
				C/C	23,6	
Дети из полных семей (группа контроля) (n=100)	A	0,32		A/A	12,0	
	C	0,68		C/A	40,0	
				C/C	48,0	
MAOA (R297R) rs6323						
Дети из ЦПДОПР – социальные сироты (основная группа) (n=55)	A	0,67	$\chi^2=0,70$ df=1 p=0,4	A/A	49,1	$\chi^2=3,95$ df=2 p=0,14
	C	0,33		C/A	36,4	
				C/C	14,5	
Дети из полных семей (группа контроля) (n=100)	A	0,63		A/A	36,0	
	C	0,37		C/A	53,0	
				C/C	11,0	
HTR2A (T102C) rs6313						
Дети из ЦПДОПР – социальные сироты (основная группа) (n=55)	C	0,56	$\chi^2=1,31$ df=1 p=0,25	C/C	38,2	$\chi^2=5,29$ df=2 p=0,07
	T	0,44		C/T	36,4	
				T/T	25,4	
Дети из полных семей (группа контроля) (n=100)	C	0,63		C/C	38,0	
	T	0,37		C/T	50,0	
				T/T	12,0	
DRD4 (C-521T) rs1800955						
Дети из ЦПДОПР – социальные сироты (основная группа) (n=55)	C	0,46	$\chi^2=0,75$ df=1 p=0,39	C/C	25,4	$\chi^2=0,67$ df=2 p=0,72
	T	0,54		T/C	41,8	
				T/T	32,8	
Дети из полных семей (группа контроля) (n=100)	C	0,52		C/C	30,0	
	T	0,48		T/C	43,0	
				T/T	27,0	
COMT (G472A) rs4680						
Дети из ЦПДОПР – социальные сироты (основная группа) (n=55)	G	0,56	$\chi^2=1,12$ df=1 p=0,29	G/G	30,9	$\chi^2=1,28$ df=2 p=0,53
	A	0,44		G/A	50,9	
				A/A	18,2	
Дети из полных семей (группа контроля) (n=100)	G	0,63		G/G	40,0	
	A	0,37		G/A	45,0	
				A/A	15,0	
DBH (C-1021T) rs1611115						
Дети из ЦПДОПР – социальные сироты (основная группа) (n=55)	C	0,81	$\chi^2=7,71$ df=1 p=0,006	C/C	65,5	$\chi^2=9,95$ df=2 p=0,007
	T	0,19		C/T	30,9	
				T/T	3,6	
Дети из полных семей (группа контроля) (n=100)	C	0,66		C/C	39,0	
	T	0,34		C/T	54,0	
				T/T	7,0	
DRD2 (Taq1A) rs1800497						
Дети из ЦПДОПР – социальные сироты (основная группа) (n=55)	C	0,60	$\chi^2=2,55$ df=1 p=0,11	C/C	40,0	$\chi^2=2,65$ df=2 p=0,27
	T	0,40		C/T	40,0	
				T/T	20,0	
Дети из полных семей (группа контроля) (n=100)	C	0,69		C/C	49,0	
	T	0,31		C/T	40,0	
				T/T	11,0	

Примечание. n – Количество обследованных, df – степени свободы, χ^2 – хи-квадрат Пирсона, p – уровень статистической значимости между исследуемыми группами.

Частота аллеля С составила 0,53 и 0,68 в основной группе и группе контроля соответственно, при $OR=0,53$ [95% CI: 0,35-0,82] ($\chi^2=8,30$, $df=1$, $p=0,004$). Статистически значимые различия по частоте генотипов выявлены для полиморфного варианта rs4680 гена *COMT* (G472A): частота встречаемости генотипа А/А была на 10,6% выше в группе социальных сирот с выраженными показателями враждебности, а в группе контроля на 19,0% чаще встречался генотип G/G ($\chi^2=8,11$, $df=2$, $p=0,02$). Частота встречаемости аллеля А этого гена составила 0,50 в основной группе, 0,35 – в группе контроля, при $OR=1,84$ [95% CI: 1,20-2,81]. Частота встречаемости аллеля G составила 0,50 в основной группе и 0,65 – в группе контроля, при $OR=0,54$ [95% CI: 0,36-0,83] ($\chi^2=7,98$, $df=1$, $p=0,005$).

Результаты опубликованных научных исследований доказательно продемонстрировали, что полиморфизмы генов *TPH1* и *COMT* могут быть ассоциированы не только с повышенной тревожностью, как указывалось выше, но и с различными вариантами агрессивного поведения в связи с нарушением психической саморегуляции. В литературе широко обсуждается, что полиморфизм гена триптофангидроксилазы 1 (*TPH1*) также связан со склонностью к деструктивному аутоагрессивному поведению [27], а наличие мутантного аллеля А гена *COMT* ассоциируется с гетероагрессией и криминальным поведением [28, 29, 30]. Полученные нами результаты не противоречат исследованиям, посвященным изучению ауто- и гетероагрессивности, и подтверждают возможную связь изученных полиморфизмов с патологическими формами агрессивного поведения.

В соответствии с результатами комплексного клинико-психопатологического обследования у каждого второго (48,0%; $n=248$) воспитанника ЦПДОПР имеют место проявления неконтролируемой агрессии и грубые поведенческие нарушения (агрессивная импульсивность, конфликты с учителями и воспитателями, враждебные отношения и драки с учащимися, нарушения школьной дисциплины и порядка, прогулы, лживость, вандализм, хулиганство). 13% из них привлекались к уголовной ответственности за совершение общественно опасных деяний (по статьям УК РФ 158, 115, 116 и 161). В связи с этим дополнительно был осуществлён сравнительный анализ частот генотипов по полиморфным вариантам генов между группой социальных сирот с криминальным поведением ($n=55$) и группой детей из полных семей, не имеющих подобных поведенческих нарушений ($n=100$) (табл. 6).

Статистически значимые различия установлены для полиморфных вариантов rs1800532 гена *TPH1* (A218C) и rs1611115 гена *DBH* (C-1021T). Анализ

полиморфизма rs1800532 гена *TPH1* (A218C) продемонстрировал, что в группе детей-сирот с криминальным поведением частота встречаемости генотипа А/А и аллеля А была статистически значимо ($p<0,05$) выше по сравнению с группой контроля, отношение шансов составило 1,71 [95% CI: 1,06-2,76]. В основной группе генотип С/С и аллель С полиморфизма rs1611115 гена *DBH* (C-1021T) также встречались статистически значимо ($p<0,05$) чаще, чем в группе контроля, отношение шансов составило 2,18 [95% CI: 1,25-3,82].

В ряде исследований аргументированно обсуждается связь полиморфизма гена *DBH* (дофамин- β -гидроксилазы) с алкогольной зависимостью [17]. Вместе с тем следует отметить, что социальные сироты, совершившие общественно опасные деяния, в подавляющем большинстве имели диагноз социализированного расстройства поведения (63,6%) и коморбидные наркологические расстройства (74,5%). В соответствии с этим логично предположить, что полиморфизм rs1611115 гена *DBH* (C-1021T) в целом ассоциирован с девиантным поведением.

ЗАКЛЮЧЕНИЕ

Таким образом, по результатам сравнительного изучения аллелей и генотипов полиморфизмов генов нейромедиаторных систем мозга у социальных сирот и детей из полных семей нами была определена ассоциация полиморфных вариантов генов rs1800532 *TPH1* (A218C), rs4680 *COMT* (G472A), rs1800497 *DRD2* (Taq1A) и rs1611115 *DBH* (C-1021T) с психопатологической симптоматикой в виде тревожности и агрессивности.

Учитывая весомую роль генетических полиморфизмов в формировании психопатологических расстройств, особенно в такой социально значимой и уязвимой категории населения как социальные сироты, в дальнейшем возможно оптимизировать разработку дифференцированных программ лечения и профилактики подобных нарушений у детей, оставшихся без попечения родителей.

КОНФЛИКТ ИНТЕРЕСОВ

Авторы заявляют об отсутствии явных и потенциальных конфликтов интересов в связи с публикацией данной статьи.

ИСТОЧНИК ФИНАНСИРОВАНИЯ

Исследование осуществлено в рамках бюджетного финансирования основных направлений научной деятельности ФГБОУ ВО «Читинская ГМА» Минздрава России.

СООТВЕТСТВИЕ ПРИНЦИПАМ ЭТИКИ

Работа соответствует этическим стандартам Хельсинкской Декларации ВМА и одобрена этическим комитетом ФГБОУ ВО «Читинская государственная медицинская академия» Минздрава России (протокол № 87 от 30.11.2017 г.).

ЛИТЕРАТУРА/REFERENCES

1. Девятова О.Е. Пограничные психические расстройства у детей, находящихся в условиях семейной депривации: автореф. дис. ... к.м.н. М., 2005. 20 с. Devyatova OE. Borderline mental disorders in children under conditions of family deprivation: dissertation abstract Cand. Sc. (Medicine). Moscow, 2005:20 (in Russian).
2. Кремнева Л.Ф., Проселкова М.О., Козловская Г.В., Иванов М.В. К вопросу об этиологии синдрома сиротства. Социальная и клиническая психиатрия. 2017. Т. 27, № 1. С. 20-25. Kremneva LF, Proselkova MO, Kozlovskaya GV, Ivanov MV. On the issue of the etiology of orphan syndrome. Social and Clinical Psychiatry. 2017;27(1):20-25 (in Russian).
3. Ахметова В.В., Тарасова Т.П., Говорин Н.В. Эмоциональные и волевые нарушения в условиях материнской депривации. Казань: Изд-во «Бук», 2020. 162 с. Akhmetova VV, Tarasova TP, Govorin NV. Emotional and volitional disorders in conditions of maternal deprivation. Kazan: Buk Publishing House, 2020:162 (in Russian).
4. Ветошкина С.А. Особенности эмоциональной сферы у детей-сирот. Современная зарубежная психология. 2015. Т. 4, № 1. С. 15-25. Vetoshkina SA. Features of the emotional sphere in orphans. Modern Foreign Psychology. 2015;4(1):15-25 (in Russian).
5. Бобров А.Е., Решетников В.В., Уласень Т.В. Зависимость девиантных форм поведения у воспитанников социозащитных учреждений от характера перенесенного ими травматического опыта. Вестник психотерапии. 2018. № 68 (73). С. 68-82. Bobrov AE, Reshetnikov VV, Ulasen TV. The dependence of deviant forms of behavior in pupils of social protection institutions on the nature of the traumatic experience they suffered. Bulletin of Psychotherapy. 2018;68(73):68-82 (in Russian).
6. Егорова П.Л., Портнова А.А. Факторы риска возникновения психических нарушений у сирот в подростковом возрасте. Вестник Ивановской медицинской академии. 2015. Т. 20, № 2. С. 57-61. Egorova PL, Portnova AA. Risk factors for mental disorders in orphans during adolescence. Bulletin of the Ivanovo Medical Academy. 2015;20(2):57-61 (in Russian).
7. Крючкова А.С., Ермаков П.Н., Абакумова И.В. Анализ ассоциаций полиморфизма гена MAOA с агрессивными и враждебными стратегиями в поведении у подростков и молодых людей. Российский психологический журнал. 2016. Т. 13, № 1. С. 115-124. Kryuchkova AS, Ermakov PN, Abakumova IV. Analysis of associations of MAOA gene polymorphism with aggressive and hostile behavioral strategies in adolescents and young adults. Russian Psychological Journal. 2016;13(1):115-124 (in Russian).
8. Черепкова Е.В., Антонов А.Р., Бохан Н.А. Патогенетическое значение полиморфизма генов нейромедиаторной системы, ассоциированных с формированием у наркотизирующихся лиц личностных расстройств и криминального поведения. Фундаментальные исследования. 2011. Т. 10, № 3. С. 570-573. Cherepkova EV, Antonov AR, Bokhan NA. Pathogenetic significance of polymorphism of genes of the neurotransmitter system associated with the formation of personality disorders and criminal behavior in drug addicts. Basic Research. 2011;10(3):570-573 (in Russian).
9. Nilsson KW, Åslund C, Comasco E, Orelund L. Gene-environment interaction of monoamine oxidase A in relation to antisocial behaviour: current and future directions. J Neural Transm (Vienna). 2018 Nov;125(11):1601-1626. doi: 10.1007/s00702-018-1892-2. Epub 2018 Jun 7. PMID: 29881923; PMCID: PMC6224008.
10. Алфимова М.В., Голимбет В.Е., Егорова М.С. Личностные черты, управляющие функции и генетические особенности метаболизма моноаминов. Психология. Журнал Высшей школы экономики. 2009. Т. 6, № 4. С. 24-41. Alfimova MV, Golimbet VE, Egorova MS. Personality traits, executive functions, and genetics of monoamine metabolism. Psychology. Journal of the Higher School of Economics. 2009;6(4):24-41 (in Russian).
11. Барский В.И. Анализ связи полиморфизма генов дофаминовой и серотониновой систем с личностными характеристиками подростков в психогигиенических исследованиях: автореф. дис. ... канд. мед. наук. М., 2011. 29 с. Barsky VI. Analysis of the association between the gene polymorphism of the dopamine and serotonin systems and the personality traits of adolescents in psychohygienic studies: dissertation abstract Cand. Sc. (Medicine). Moscow, 2011:29 (in Russian).
12. Суходольская Е.М. Изучение аллельного полиморфизма генов нейромедиаторных систем, ассоциированных с поведенческими реакциями: автореф. дис. ... к.б.н. М., 2016. 25 с. Sukhodolskaya EM. Study of allelic polymorphism of genes of neurotransmitter systems associated with behavioral reactions: dissertation abstract Cand. Sc. (Biology). Moscow, 2016:25 (in Russian).
13. Левчук Л.А., Шмиголь М.В., Иванова С.А. Серотонинергическая система в патогенезе и терапии депрессивных расстройств (обзор литературы). Сибирский вестник психиатрии и наркологии. 2012. № 2 (71). С. 75-79. Levchuk LA, Shmigol MV, Ivanova SA. Serotonergic system in the pathogenesis and treatment of depressive disorders (literature review). Siberian Herald of Psychiatry and Addiction Psychiatry. 2012;2(71):75-79 (in Russian).

14. Byrd AL, Manuck SB, Hawes SW, Vebares TJ, Nimgaonkar V, Chowdari KV, Hipwell AE, Keenan K, Stepp SD. The interaction between monoamine oxidase A (MAOA) and childhood maltreatment as a predictor of personality pathology in females: Emotional reactivity as a potential mediating mechanism. *Dev Psychopathol.* 2019 Feb;31(1):361-377. doi: 10.1017/S0954579417001900. Epub 2018 Feb 22. Erratum in: *Dev Psychopathol.* 2019 Feb;31(1):393. PMID: 29467046; PMCID: PMC7057625.
15. Auerbach JG, Faroy M, Ebstein R, Kahana M, Levine J. The association of the dopamine D4 receptor gene (DRD4) and the serotonin transporter promoter gene (5-HTTLPR) with temperament in 12-month-old infants. *J Child Psychol Psychiatry.* 2001 Sep;42(6):777-83. doi: 10.1111/1469-7610.00774. PMID: 11583250.
16. Brookes K, Xu X, Chen W, Zhou K, Neale B, Lowe N, Anney R, Franke B, Gill M, Ebstein R, Buitelaar J, Sham P, Campbell D, Knight J, Andreou P, Altink M, Arnold R, Boer F, Buschgens C, Butler L, Christiansen H, Feldman L, Fleischman K, Fliers E, Howe-Forbes R, Goldfarb A, Heise A, Gabriëls I, Korn-Lubetzki I, Johansson L, Marco R, Medad S, Minderaa R, Mulas F, Müller U, Mulligan A, Rabin K, Rommelse N, Sethna V, Sorohan J, Uebel H, Psychogiou L, Weeks A, Barrett R, Craig I, Banaschewski T, Sonuga-Barke E, Eisenberg J, Kuntsi J, Manor I, McGuffin P, Miranda A, Oades RD, Plomin R, Roeyers H, Rothenberger A, Sergeant J, Steinhausen HC, Taylor E, Thompson M, Faraone SV, Asherson P. The analysis of 51 genes in DSM-IV combined type attention deficit hyperactivity disorder: association signals in DRD4, DAT1 and 16 other genes. *Mol Psychiatry.* 2006 Oct;11(10):934-53. doi: 10.1038/sj.mp.4001869. Epub 2006 Aug 8. PMID: 16894395.
17. Кибитов А.О., Воскобоева Е.Ю., Чупрова Н.А. Полиморфные варианты 444 G/A и -1021 C/T гена дофамин-β-гидроксилазы (DBH) изменяют траекторию развития зависимости от алкоголя. *Журнал неврологии и психиатрии им. С.С. Корсакова.* 2015. Т. 115, № 5. С. 68-75. Kibitov AO, Voskoboeva EYu, Chuprova NA. The 444G/A and -1021 C/T polymorphisms of the dopamine-beta-hydroxylase gene modulate the trajectory of alcohol dependence development. *S.S. Korsakov Journal of Neurology and Psychiatry.* 2015;115(5):68-75. doi: 10.17116/jnevro20151155168-75 (in Russian).
18. Moffitt TE, Caspi A. Bias in a protocol for a meta-analysis of 5-HTTLPR, stress, and depression. *BMC Psychiatry.* 2014 Jun 17;14:179. doi: 10.1186/1471-244X-14-179. PMID: 24939753; PMCID: PMC4084794.
19. Gokturk C, Schultze S, Nilsson KW, von Knorring L, Orelan L, Hallman J. Serotonin transporter (5-HTTLPR) and monoamine oxidase (MAOA) promoter polymorphisms in women with severe alcoholism. *Arch Womens Ment Health.* 2008 Dec;11(5-6):347-55. doi: 10.1007/s00737-008-0033-6. Epub 2008 Oct 1. PMID: 18827956.
20. Kim-Cohen J, Caspi A, Taylor A, Williams B, Newcombe R, Craig IW, Moffitt TE. MAOA, maltreatment, and gene-environment interaction predicting children's mental health: new evidence and a meta-analysis. *Mol Psychiatry.* 2006 Oct; 11(10):903-13. doi: 10.1038/sj.mp.4001851. Epub 2006 Jun 27. PMID: 16801953.
21. Мудров В.А. Алгоритмы статистического анализа данных биомедицинских исследований с помощью пакета программ SPSS (доступным языком) [Электронное издание]. М.: Изд-во Логосфера, 2022. 143 с. Mudrov VA. Algorithms for statistical analysis of biomedical research data using the SPSS software package (in plain language) [Electronic edition]. Moscow: Logosfera Publishing House, 2022:143 (in Russian).
22. Давыдова Ю.Д., Гумерова О.В. Использование молекулярных и биоинформатических подходов для изучения влияния серотониновой системы на уровень тревожности у студентов. *Вестник Башкирского государственного педагогического университета им. М. Акмуллы.* 2016. № 3 (39). С. 146-152. Davydova YuD, Gumerova OV. Using molecular and bioinformatics approaches to study the influence of the serotonin system on the level of anxiety in students. *Bulletin of the Bashkir State Pedagogical University named after M. Akmulla.* 2016;3(39):146-152 (in Russian).
23. Москалева П.В., Шнайдер Н.А., Дмитренко Д.В., Шилкина О.С., Незнанов Н.Г., Насырова Р.Ф. Ассоциация полиморфизма генов TPH1 и TPH2 с риском развития психоневрологических расстройств. *Успехи физиологических наук.* 2021. Т. 52, № 2. С. 51-60. Moskaleva PV, Schneider NA, Dmitrenko DV, Shilkina OS, Neznanov NG, Nasyrova RF. Association of TPH1 and TPH2 gene polymorphism with the risk of developing neuropsychiatric disorders. *Advances in Physiological Sciences.* 2021;52(2):51-60. doi: 10.31857/S0301179821020077 (in Russian).
24. Kim SJ, Kim CH. The genetic studies of obsessive-compulsive disorder and its future directions. *Yonsei Med J.* 2006 Aug 31;47(4):443-54. doi: 10.3349/ymj.2006.47.4.443. PMID: 16941732; PMCID: PMC2687723.
25. Zai CC, Ehtesham S, Choi E, Nowrouzi B, de Luca V, Stankovich L, Davidge K, Freeman N, King N, Kennedy JL, Beitchman JH. Dopaminergic system genes in childhood aggression: possible role for DRD2. *World J Biol Psychiatry.* 2012 Jan;13(1):65-74. doi: 10.3109/15622975.2010.543431. Epub 2011 Jan 19. PMID: 21247255.
26. Сидорова Е.Ю., Ахметова Э.А., Ашуров З.Ш., Асадуллин А.Р., Насырова Р.Ф., Ефремов И.С. Генетические ассоциации полиморфных вариантов генов MTNR1A (rs34532313), MTNR1B (rs10830963), CLOCK (rs1801260), DRD2 (rs1800497) с формами суицидального поведения у пациентов с алкогольной зависимостью. *Академический журнал Западной Сибири.* 2022.

- Т. 18, № 1 (94). С. 23-29. Sidorova EYu, Akhmetova EA, Ashurov ZSh, Asadullin AR, Nasyrova RF, Efremov IS. Genetic associations of polymorphic variants of the MTNR1A (rs34532313), MTNR1B (rs10830963), CLOCK (rs1801260), DRD2 (rs1800497) genes with forms of suicidal behavior in patients with alcohol dependence. *Academic Journal of West Siberia*. 2022;18,1(94):23-29. doi: 10.32878/sibir.22-18-01(94)-23-29 (in Russian).
27. Ono H, Shirakawa O, Kitamura N, Hashimoto T, Nishiguchi N, Nishimura A, Nushida H, Ueno Y, Maeda K. Tryptophan hydroxylase immunoreactivity is altered by the genetic variation in postmortem brain samples of both suicide victims and controls. *Mol Psychiatry*. 2002;7(10):1127-32. doi: 10.1038/sj.mp.4001150. PMID: 12476329.
28. Ковш Е.М., Ермаков П.Н., Воробьева Е.В. Ассоциация полиморфного маркера VAL158MET гена COMT с уровнем агрессивности и стратегиями поведения в конфликте у девушек 18-24 лет. *Северокавказский психологический вестник*. 2015. Т. 13, № 3. С. 15-21. Kovsh EM, Ermakov PN, Vorobyeva EV. Association of the polymorphic marker VAL158MET of the COMT gene with the level of aggressiveness and behavior strategies in conflict in girls aged 18-24 years. *North Caucasian Psychological Bulletin*. 2015;13(3):15-21 (in Russian).
29. Vetulani J. Neurochemia impulsywności i agresji [Neurochemistry of impulsiveness and aggression]. *Psychiatr Pol*. 2013 Jan-Feb;47(1):103-15. Polish. PMID: 23888748.
30. Soyka M, Zill P, Koller G, Samochowiec A, Grzywacz A, Preuss UW. Val158Met COMT polymorphism and risk of aggression in alcohol dependence. *Addict Biol*. 2015 Jan;20(1):197-204. doi: 10.1111/adb.12098. Epub 2013 Oct 3. PMID: 24118473.

Поступила в редакцию 28.09.2023

Утверждена к печати 05.02.2024

Бодагова Екатерина Александровна, к.м.н., начальник центра психологической поддержки ФГБОУ ВО «Читинская государственная медицинская академия» Минздрава России. Author ID РИНЦ 727062. SPIN-код РИНЦ 7364-2759. ResearcherID Q-7927-2017. ORCID iD 0000-0001-6097-6652.

Говорин Николай Васильевич, д.м.н., проф., почетный профессор ФГБОУ ВО «Читинская государственная медицинская академия» Минздрава России, заслуженный врач Российской Федерации. Author ID РИНЦ 298637. govorin-nik@yandex.ru

✉ Бодагова Екатерина Александровна, bodagova.ea@yandex.ru

UDC 575.174.015.3:616.89-008.44-058.862|465*10/*17|(571.54/.55)

For citation: Bodagova E.A., Govorin N.V. Study of genetic polymorphisms of neurotransmitter systems of the brain in social orphans with psychopathological disorders. *Siberian Herald of Psychiatry and Addiction Psychiatry*. 2024; 1 (122): 5-17. [https://doi.org/10.26617/1810-3111-2024-1\(122\)-5-17](https://doi.org/10.26617/1810-3111-2024-1(122)-5-17)

Study of genetic polymorphisms of neurotransmitter systems of the brain in social orphans with psychopathological disorders

Bodagova E.A., Govorin N.V.

*Federal State Budgetary Educational Institution of Higher Education "Chita State Medical Academy" of the Ministry of Health of the Russian Federation
Gorky Street 39A, 672000, Chita, Russian Federation*

ABSTRACT

Background. The pupils of boarding schools have extremely negative indices of mental and physical health, in contrast to children living in two-parent families. In the structure of the incidence of mental disorders, psychopathological disorders are at the forefront. The reasons for the development of mental disorders are not only environmental and social factors, but also genetic predisposition. A number of certain polymorphisms in the genes of the dopamine and serotonin neurotransmitter systems of the brain have pathogenetic significance in the formation of emotional and behavioral disorders. Therefore, today, the study of polymorphisms in genes of the neurotransmitter systems of the brain remains relevant, especially in the framework of studying the health of children left without parental care. **Objective:** to study the contribution of polymorphic variants of genes (*TPHI*, *MAOA*, *HTR2A*, *DRD4*, *COMT*, *DBH*, *DRD2*) of the neurotransmitter systems of the brain to the development of psychopathological disorders in children left without parental care in the Trans-Baikal Territory. **Materials and Methods.** A clinical and psychopathological examination of 516 pupils from Centers for Assistance to Children Without Parental Care was carried out. Psychometric diagnostics were carried out using standardized screening methods: Spielberger-Hanin, M. Kovacs, Bass-Darki tests. Mental and behavioral disorders were diagnosed according to the ICD-10 criteria. Two groups of children and adolescents aged 10-17 years were formed: the main group – those left without parental care (n=400), the control group – living in two-parent families (n=100). Subsequently, molecular genetic typing of polymorphic gene variants was performed: rs1800532 *TPHI* (A218C), rs6323 *MAOA* (R297R), rs6313 *HTR2A* (T102C), rs1800955 *DRD4* (C-521T), rs4680 *COMT* (G472A), rs1611115 *DBH* (C-1021T), rs1800497 *DRD2* (Taq1A), the frequencies of genotypes and alleles of these genes were determined. **Results.** It was established that polymorphic variants of the genes rs1800532 *TPHI* (A218C), rs4680 *COMT* (G472A), rs1800497 *DRD2* (Taq1A) and rs1611115 *DBH* (C-1021T) were associated with psychopathological disorders. In the group of social orphans with heightened anxiety, aggressiveness and criminal behavior, the frequency of occurrence of alleles and genotypes of polymorphic variants of the genes rs1800532 *TPHI* (A218C), rs4680 *COMT* (G472A) and rs1611115 *DBH* (C-1021T) was statistically significantly ($p<0.05$) higher than in the control group. It was also found that the rs1800497 polymorphic variant of *DRD2* (Taq1A) was associated with anxiety.

Keywords: children left without parental care, social orphans, gene polymorphism, psychopathological disorders.

Received September 28, 2023

Accepted February 05, 2024

Bodagova Ekaterina A., Cand. Sc. (Medicine), head of the Psychological Support Center. Federal State Budgetary Educational Institution of Higher Education "Chita State Medical Academy" of the Ministry of Health of the Russian Federation, Chita, Russian Federation. Author ID RSCI 727062. SPIN-code RSCI 7364-2759. ResearcherID Q-7927-2017. ORCID iD 0000-0001-6097-6652.

Govorin Nikolay V., D.Sc. (Medicine), Prof., Emeritus Professor. Federal State Budgetary Educational Institution of Higher Education "Chita State Medical Academy" of the Ministry of Health of the Russian Federation, Chita, Russian Federation, Honored Doctor of the Russian Federation. Author ID RSCI 298637. govorin-nik@yandex.ru

✉ Bodagova Ekaterina A., bodagova.ea@yandex.ru