



DOI: 10.18413/2658-6533-2025-11-1-1-0

УДК 616.8

Ассоциация полиморфизмов генов нейромедиаторных систем мозга с риском развития психических нарушений у детей, оставшихся без попечения родителей

Е.А. Бодагова , Н.В. Говорин , В.А. Мудров

Федеральное государственное бюджетное образовательное учреждение высшего образования «Читинская государственная медицинская академия», ул. Горького, д. 39 «а», г. Чита, 672000, Российская Федерация
Автор для переписки: Е.А. Бодагова (bodagova.ea@yandex.ru)

Резюме

Актуальность: Социальные сироты имеют разнообразные поведенческие и интеллектуальные расстройства. Ряд определенных полиморфизмов генов дофаминовой и серотониновой нейромедиаторных систем мозга имеет патогенетическое значение в формировании различных психических заболеваний. В связи с чем, изучение генов-кандидатов, связанных с риском возникновения эмоциональных и поведенческих нарушений, является на сегодняшний день наиболее актуальным и перспективным в плане дифференцированного подхода к последующей психопрофилактике и лечению психической патологии у детей, оставшихся без попечения родителей. **Цель исследования:** Изучение вклада полиморфных вариантов генов *TPH1*, *MAOA*, *HTR2A*, *DRD4*, *COMT*, *DBH*, *DRD2* в развитие психических нарушений у детей, оставшихся без попечения родителей. **Материалы и методы:** Было проведено клиническое обследование 516 социальных сирот в период с 2018 г. по 2020 г., которое также включало молекулярно-генетическое типирование следующих генов: rs1800532 *TPH1*(A218C), rs6323 *MAOA* (R297R), rs6313 *HTR2A* (T102C), rs1800955 *DRD4* (C-521T), rs4680 *COMT* (G472A), rs1611115 *DBH* (C-1021T), rs1800497 *DRD2* (*Taq1A*), проведенное путём анализа ДНК, полученной из лейкоцитов периферической крови. Были определены частоты генотипов и аллелей данных генов. Распределение частот генотипов по исследованным полиморфным локусам проверяли на соответствие равновесию Харди–Вайнберга с помощью критерия хи-квадрата Пирсона (χ^2). Различия считались достоверными при уровне значимости $p < 0,05$. **Результаты:** В группе детей-сирот с поведенческими нарушениями генотип AA и аллель A полиморфного маркера rs1800532 гена *TPH1*(A218C) встречались чаще, чем в группе контроля ($p = 0,006$). Генотип AA и аллель A rs4680 гена *COMT* (G472A) и генотип T/T и аллель T rs1800497 гена *DRD2* (*Taq1A*) также имели значимые различия в исследуемых группах: они чаще встречались у социальных сирот, имеющих поведенческие психические расстройства ($p = 0,01$ и $p = 0,003$ соответственно). **Заключение:** Наличие полиморфизмов генов rs1800532 *TPH1*(A218C), rs4680 *COMT* (G472A) и rs1800497 *DRD2* (*Taq1A*) у социальных сирот сопровождается повышением риска возникновения психических нарушений в 1,65 и более раз.

Ключевые слова: дети, оставшиеся без попечения родителей; социальные сироты; полиморфизм генов; *TPH1*; *MAOA*; *HTR2A*; *DRD4*; *COMT*; *DBH*; *DRD2*

Для цитирования: Бодагова ЕА, Говорин НВ, Мудров ВА. Ассоциация полиморфизмов генов нейромедиаторных систем мозга с риском развития психических нарушений у детей, оставшихся без попечения родителей. Научные результаты биомедицинских исследований. 2025;11(1):178-195. DOI:10.18413/2658-6533-2025-11-1-1-0

Association of polymorphisms of genes in neurotransmitter systems of the brain with the risk of developing mental disorders in children left without parental care

Ekaterina A. Bodagova , Nikolai V. Govorin , Victor A. Mudrov 

Chita State Medical Academy,
39 "a" Gorky St., Chita, 672000, Russia

Corresponding author: Ekaterina A. Bodagova (bodagova.ea@yandex.ru)

Abstract

Background: Social orphans have a variety of behavioural and intellectual disorders. A number of specific polymorphisms in genes involved in the brain's dopamine and serotonin neurotransmitter systems have been implicated in the pathogenesis of various mental disorders. In this context, the study of candidate genes associated with the risk of emotional and behavioural disorders is by far the most relevant and promising in terms of a differentiated approach to subsequent psychoprophylaxis and treatment of mental pathology in children left without parental care. **The aim of the study:** To study the contribution of polymorphic variants of the *TPHI*, *MAOA*, *HTR2A*, *DRD4*, *COMT*, *DBH*, *DRD2* genes to the development of mental disorders in children left without parental care. **Materials and methods:** A clinical examination of 516 social orphans was conducted in the period from 2018 to 2020, which also included molecular genetic typing of the following genes: rs1800532 *TPHI*(A218C), rs6323 *MAOA* (R297R), rs6313 *HTR2A* (T102C), rs1800955 *DRD4* (C-521T), rs4680 *COMT* (G472A), rs1611115 *DBH* (C-1021T), rs1800497 *DRD2* (Taq1A). The examination was conducted by analyzing DNA obtained from peripheral blood leukocytes. The frequencies of genotypes and alleles of these genes were determined. The distribution of genotype frequencies across the studied polymorphic loci was checked for compliance with the Hardy–Weinberg equilibrium using the Pearson chi-square criterion (χ^2). The differences were considered significant at a significance level of $p < 0.05$. **Results:** In the group of orphans with behavioral disorders, genotype AA and allele A of the polymorphic marker rs1800532 of the *TPHI*(A218C) gene were more common than in the control group ($p = 0.006$). Genotype AA and allele A rs4680 of the *COMT* gene (G472A) and genotype T/T and allele T rs1800497 of the *DRD2* gene (Taq1A) also showed significant differences between the study groups: they were more frequent in social orphans with conduct disorder ($p = 0.01$ and $p = 0.003$, respectively). **Conclusion:** The presence of polymorphisms of the rs1800532 *TPHI*(A218C), rs4680 *COMT* (G472A) and rs1800497 *DRD2* (Taq1A) genes in social orphans is accompanied by an increased risk of mental disorders by 1.65 times or more.

Keywords: children left without parental care; social orphans; gene polymorphism; *TPHI*; *MAOA*; *HTR2A*; *DRD4*; *COMT*; *DBH*; *DRD2*

For citation: Bodagova EA, Govorin NV, Mudrov VA. Association of polymorphisms of genes in neurotransmitter systems of the brain with the risk of developing mental disorders in children left

without parental care. Research Results in Biomedicine. 2025;11(1):178-195. Russian. DOI:10.18413/2658-6533-2025-11-1-1-0

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]. Так, результаты зарубежных и отечественных исследований показывают, что сироты имеют разнообразные поведенческие и интеллектуальные нарушения [3, 4], они отличаются склонностью к агрессивности, делинквентности и употреблению психоактивных веществ [5, 6].

При этом в качестве причин формирования психических расстройств выделяют не только средовые и социальные факторы, но и генетическую предрасположенность [7, 8, 9]. В настоящее время наиболее 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]. Так, авторы относят к категории высокого риска по развитию склонности к антисоциальному поведению, депрессии, тревожности и алкоголизации наличие следующих полиморфизмов генов: rs1800532 *TPH1*(A218C), rs6323 *MAOA* (R297R), rs6313 *HTR2A* (T102C), rs1800955 *DRD4* (C-521T), rs4680 *COMT* (G472A), rs1611115 *DBH* (C-1021T), rs1800497 *DRD2* (*Taq1A*) [12, 13, 14].

Полиморфизм гена триптофангидроксилазы 1 (*TPH1*) тесно ассоциирует 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 гена *COMT* (катехол-О-метилтрансферазы) с агрессивным поведением установлена многими учеными [8, 11, 12]. Полиморфные варианты гена *DBH* (дофамин-β-гидроксилазы) влияют на развитие зависимости от алкоголя [17]. Исследования зарубежных авторов выявили также связь суицидального поведения с полиморфизмом гена рецептора 2А серотонина – *HTR2A* [18]. Ген моноаминоксидазы А (*MAOA*) является наиболее изученным, его особенности привлекают повышенное внимание исследователей в виду наличия его патогенетической связи с формированием агрессивного поведения [19, 20]. Полиморфизм гена *MAOA* считается вероятным геном-кандидатом антисоциального поведения и склонности к алкоголизации [7, 21, 22, 23].

В связи с вышеперечисленным по-прежнему остается актуальным исследование полиморфизмов генов нейромедиаторных систем мозга. Потребность в более глубоком анализе также объясняется тем, что наиболее точное, научное представление о психогенетических механизмах, которые находятся в основе возникновения психических расстройств, будет способствовать оказанию своевременной профилактики и помощи социальным сиротам.

Цель исследования. Изучение вклада полиморфных вариантов генов *TPH1*, *MAOA*, *HTR2A*, *DRD4*, *COMT*, *DBH*, *DRD2* в развитие психических нарушений у детей, оставшихся без попечения родителей.

Материалы и методы исследования. На первом этапе исследования в период с 2018 г. по 2020 г. было проведено клиническое обследование 516 детей из 15 Центров помощи детям, оставшимся без попечения родителей

(ЦПДОПР). После чего было проведено молекулярно-генетическое типирование исследуемых генов 400 воспитанникам из ЦПДОПР (основная группа). В группу контроля были включены 100 детей и подростков, обучающихся в общеобразовательной школе и проживающих в своих биологических полных семьях. Группы были сопоставимы по возрастной структуре ($U=23870,5$, $p=0,23$). Для клинической интерпретации психических и поведенческих расстройств применялись критерии МКБ-10.

Молекулярно-генетическое типирование для выявления однонуклеотидных полиморфизмов (ОНП) генов rs1800532 *TPH1(A218C)*, rs6323 *MAOA (R297R)*, rs6313 *HTR2A (T102C)*, rs1800955 *DRD4 (C-521T)*, rs4680 *COMT (G472A)*, rs1611115 *DBH (C-1021T)*, rs1800497 *DRD2 (Taq1A)* проведено путём анализа ДНК, полученной из лейкоцитов периферической крови («Синтол», НПФ «Литех», г. Москва) с использованием SNP-наборов, соответствующих заявленному полиморфизму («Синтол», НПФ «Литех», г. 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», г. 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 распределений частот генотипов и аллелей в исследуемой и контрольной группах 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) [24]. 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. В работе 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, для детей-сирот – директорами (законными представителями) ГУСО ЦПДОПР Забайкальского края (Государственное учреждение социального обслуживания «Центр помощи детям, оставшимся без попечения родителей»). Данное исследование было одобрено этическим комитетом ФГБОУ ВО «Читинская государственная медицинская академия» Минздрава России (протокол № 87 от 30.11.2017 г.).

Результаты и их обсуждение. Результаты проведенного исследования показали, что социальные сироты и дети из полных семей отличаются по важным клинико-эпидемиологическим параметрам. Воспитанники ЦПДОПР имеют отягощенную алкоголизмом родителей наследственность, безнадзорное воспитание, низкую школьную успеваемость и поведенческие нарушения ($p<0,001$). Сравнительный анализ основных клинико-эпидемиологических показателей представлен в таблице 1.

Таблица 1

Сравнительная характеристика клинико-эпидемиологических показателей социальных сирот и детей, проживающих в полных семьях

Table 1

Comparative characteristics of clinical and epidemiological indicators of social orphans and children living in full families

Параметры исследования		Исследуемые группы		Тестовая статистика
		Дети из ЦПДОПР (n=516)	Дети из полных семей (n=100)	
Возраст, лет		14,0 (13,4; 14,0)	13,0 (13,0; 13,4)	$U=23870,5$, $p=0,23$
Пол	женский	39,3% (203/516)	46,0% (46/100)	$\chi^2=1,542$ $df=1$ $p=0,21$
	мужской	60,7% (313/516)	54,0% (54/100)	
Отягощенная наследственность	нет	11,2% (58/516)	97,0% (97/100)	$\chi^2=305,36$ $df=3$ $p<0,001$
	алкоголизм	87,6% (452/516)	3,0% (3/100)	
	шизофрения	0,6% (3/516)	0,0% (0/100)	
	умственная отсталость	0,6% (3/516)	0,0% (0/100)	
Алкоголизм родителей	нет	12,4% (64/516)	97,0% (97/100)	$\chi^2=319,46$ $df=3$ $p<0,001$
	отца	1,0% (5/516)	3,0% (3/100)	
	матери	37,4% (193/516)	0,0% (0/100)	
	обоих	49,2% (254/516)	0,0% (0/100)	
Состав семьи	полная	58,7% (303/516)	100,0% (100/100)	$\chi^2=63,1$ $df=1$ $p<0,001$
	неполная	41,3% (213/516)	0,0% (0/100)	
Воспитание	безнадзорное	96,5% (498/516)	0,0% (0/100)	$\chi^2=546,42$ $df=3$ $p<0,001$
	гипоопека	1,2% (6/516)	0,0% (0/100)	
	жесткое	2,3% (12/516)	0,0% (0/100)	
	адекватное	0,0% (0/516)	100,0% (100/100)	
Успеваемость в школе	низкая	48,6% (251/516)	4,0% (4/100)	$\chi^2=198,18$ $df=2$ $p<0,001$
	средняя	48,3% (249/516)	49,0% (49/100)	
	высокая	3,1% (16/516)	47,0% (47/100)	
Нарушения поведения	нет	38,4% (198/516)	98,0% (98/100)	$\chi^2=119,32$ $df=1$ $p<0,001$
	есть	61,6% (318/516)	2,0% (2/100)	
Психическое расстройство	нет	30,6% (158/516)	90,0% (90/100)	$\chi^2=122,8$ $df=1$ $p<0,001$
	есть	69,4% (358/516)	10,0% (10/100)	

Примечание: n – количество обследованных, df – степени свободы, χ^2 – хи-квадрат Пирсона, U – критерий Манна-Уитни, p – уровень значимости между исследуемыми группами.

Note: n – the number of examined, df – the degrees of freedom, χ^2 – the Pearson chi-square, U – the Mann-Whitney criterion, p – the significance level between the studied groups.

У 69,4% (358/516) воспитанников ЦПДОПР были диагностированы различные психические расстройства, структура выявленных психических нарушений была представлена следующим образом (по МКБ-10): ведущее место занимают «Органические легкие когнитивные расстройства» (F06.7) – 33,8%

(121/358) и «Социализированное расстройство поведения» (F91.2) – 25,2% (90/358). Также часто у воспитанников диагностировались «Смешанные специфические расстройства развития» (ЗПР) (F83) – 18,2% (65/358). Небольшая доля приходилась на «Тревожное расстройство поведения» (F92.8) – 6,2%

(22/358), «Органическое непсихотическое расстройство в связи со смешанными заболеваниями» (F06.82) – 5,3% (19/358), «Гиперкинетическое расстройство» (F90.1) – 4,7% (17/358) и «Депрессивное расстройство поведения» (F92.0) – 4,4% (16/358). В меньшей степени у детей было выявлено «Несоциализированное расстройство поведения» (F91.1) – 2,2% (8/358). Кроме того, у детей-сирот определены следующие наркологические расстройства: употребление алкоголя с вредными последствиями (F10.1) диагностировано в 18,0% случаев (93/516), употребление каннабиноидов с вредными последствиями (F12.1) – в 1,9% (10/516) случаев, употребление летучих растворителей с вредными последствиями (F18.1) – в 1,4% (7/516) случаев.

При обследовании учащихся общеобразовательной школы подавляющее большинство детей – 90,0% (90/100) было отнесено к группе здоровых, 10,0% (10/100) имели следующие нарушения: «Расстройство адаптации» (F43.2) – 3,0% (3/100), «Гиперкинетическое расстройство» (F90.1) – 2,0% (2/100), «Несоциализированное расстройство поведения» (F91.1) – 2,0% (2/100), «Преимущественно навязчивые мысли или размышления» (F42.0) – 1,0% (1/100), «Специфические расстройства речевой артикуляции» (F80.0) – 1,0% (1/100) и «Специфическое расстройство чтения» (F81.0) – 1,0% (1/100), т.е. грубых интеллектуальных и эмоционально-поведенческих психических расстройств у детей из полных семей зарегистрировано не было. Также, как и отсутствуют у них наркологические расстройства. Так при проведении теста «AUDIT» от 0 до 7 баллов (безопасное употребление алкоголя) набрали 100,0% (100/100) опрошенных.

На втором этапе проведено исследование образцов ДНК 400 социальных сирот (основная группа) и 100 детей из полных семей (контрольная группа). После распределения исследуемых групп по критерию наличия/отсутствия психической патологии, было проведено сравнение частот генотипов в подгруппах детей-сирот с психическими расстройствами (n=295) и детей из полных семей, не имеющих психических нарушений (здоровые) (n=90). Статистически значимые различия частот генотипов в исследуемых подгруппах были выявлены только для полиморфного варианта rs1800532 гена *TPH1(A218C)* ($p=0,03$). При применении мультипликативной модели наследования показано, что частота аллеля А полиморфного маркера rs1800532 гена *TPH1(A218C)* была значимо выше в основной группе (0,42), чем в контрольной (0,33), что может указывать на ассоциацию данного аллеля с увеличением вероятности развития психических нарушений у социальных сирот (OR = 1,42 [95 % CI: 1,00-2,02], $p=0,04$). Аллель С, напротив, встречался чаще у детей из полных семей (0,67), чем у основной группы (0,58), что указывает на протективную роль данного аллеля в отношении развития психических расстройств (OR=0,70 [95 % CI: 0,50-1,00], $p=0,04$). Распределение частот генотипов генов rs6323 *MAOA (R297R)* и rs1800497 *DRD2 (Taq1A)* не соответствовало равновесию Харди-Вайнберга в основной группе, в отличие от контрольной, где уровень значимости был более 0,05 для генотипов всех исследуемых генов. Поэтому данные гены rs6323 *MAOA (R297R)* и rs1800497 *DRD2 (Taq1A)* были проанализированы только с применением общей модели (Табл. 2).

Таблица 2

Распределение частот генотипов и аллелей полиморфных вариантов генов в группах детей-сирот с психическими расстройствами (n=295) и контроля (n=90)

Table 2

Distribution of frequencies of genotypes and alleles of polymorphic gene variants in groups of orphans with mental disorders (n=295) and control (n=90)

Группа	Аллель	Частота аллели, p	χ^2 , df, p	Генотип	Частота генотипа, %	HWE, p	χ^2 , df, p
TPH1(A218C) rs1800532							
Соц. сироты	A	0,42	$\chi^2=3,87$ df=1 p=0,04	A/A	14,6	p=0,17	$\chi^2=7,21$ df=2 p=0,03
	C	0,58		C/A	53,9		
				C/C	31,5		
Контроль	A	0,33		A/A	13,3	p=0,51	
	C	0,67		C/A	40,0		
				C/C	46,7		
MAOA (R297R) rs6323							
Соц. сироты	A	0,64	$\chi^2=0,08$ df=1 p=0,78	A/A	45,8	p=0,004	$\chi^2=7,57$ df=2 p=0,02
	C	0,36		C/A	35,2		
				C/C	19,0		
Контроль	A	0,62		A/A	36,7	p=0,52	
	C	0,38		C/A	51,1		
				C/C	12,2		
HTR2A (T102C) rs6313							
Соц. сироты	C	0,63	$\chi^2=0,08$ df=1 p=0,78	C/C	44,1	p=0,05	$\chi^2=4,57$ df=2 p=0,1
	T	0,37		C/T	38,6		
				T/T	17,3		
Контроль	C	0,62		C/C	36,7	p=0,52	
	T	0,38		C/T	51,1		
				T/T	12,2		
DRD4 (C-521T) rs1800955							
Соц. сироты	C	0,51	$\chi^2=0,25$ df=1 p=0,62	C/C	27,5	p=0,51	$\chi^2=0,44$ df=2 p=0,8
	T	0,49		T/C	47,1		
				T/T	25,4		
Контроль	C	0,48		C/C	26,7	p=0,5	
	T	0,52		T/C	44,4		
				T/T	28,9		
COMT (G472A) rs4680							
Соц. сироты	G	0,54	$\chi^2=4,36$ df=1 p=0,04	G/G	29,2	p=0,74	$\chi^2=4,73$ df=2 p=0,09
	A	0,46		G/A	48,5		
				A/A	22,3		
Контроль	G	0,62		G/G	41,1	p=0,53	
	A	0,38		G/A	42,2		
				A/A	16,7		
DBH (C-1021T) rs161115							
Соц. сироты	C	0,66	$\chi^2=0,01$ df=1 p=0,99	C/C	43,7	p=0,71	$\chi^2=2,11$ df=2 p=0,35
	T	0,34		C/T	45,8		
				T/T	10,5		
Контроль	C	0,67		C/C	40,0	p=0,16	
	T	0,33		C/T	53,3		
				T/T	6,7		
DRD2 (Taq1A) rs1800497							
Соц. сироты	C	0,56	$\chi^2=7,24$ df=1 p=0,007	C/C	35,6	p=0,03	$\chi^2=6,56$ df=2 p=0,04
	T	0,44		C/T	40,7		
				T/T	23,7		
Контроль	C	0,67		C/C	46,7	p=0,68	
	T	0,33		C/T	41,1		
				T/T	12,2		

Примечание: HWE – индекс равновесия Харди-Вайнберга, n – количество обследованных, df – степени свободы, χ^2 – хи-квадрат Пирсона, p – уровень значимости между исследуемыми группами.

Note: HWE – the Hardy-Weinberg equilibrium index, n – the number of examined, df – the degrees of freedom, χ^2 – Pearson's chi-square, p – the significance level between the studied groups.

Для более точного выявления ассоциаций полиморфных вариантов генов *TPH1*, *MAOA*, *HTR2A*, *DRD4*, *COMT*, *DBH*, *DRD2* с психическими расстройствами, основная группа была разделана по ведущей симптоматике на подгруппы: 167 детей-сирот с интеллектуальными (F06, F83) и 128 детей с поведенческими нарушениями (F90, F91, F92), после чего

было проведено сравнение частот аллелей и генотипов этих подгрупп с детьми из полных семей, не имеющих психических расстройств (n=90). Сравнение частот генотипов детей-сирот с интеллектуальными нарушениями и контроля не выявило статистически значимых отличий (Табл. 3).

Таблица 3 (начало)

Распределение частот генотипов и аллелей полиморфных вариантов генов в группах детей-сирот с интеллектуальными нарушениями (n=167) и контроля (n=90)

Beginning of Table 3

Distribution of frequencies of genotypes and alleles of polymorphic gene variants in groups of orphans with intellectual disabilities (n=167) and control (n=90)

Группа	Аллель	Частота аллели, p	χ^2 , df, p	Генотип	Частота генотипа, %	HWE, p	χ^2 , df, p
<i>TPH1(A218C) rs1800532</i>							
Соц. сироты	A	0,37	$\chi^2=0,98$ df=1 p=0,32	A/A	11,4	p=0,24	$\chi^2=3,84$ df=2 p=0,15
	C	0,63		C/A	52,7		
				C/C	35,9		
Контроль	A	0,33		A/A	13,3	p=0,51	
	C	0,67		C/A	40,0		
				C/C	46,7		
<i>MAOA (R297R) rs6323</i>							
Соц. сироты	A	0,64	$\chi^2=0,23$ df=1 p=0,63	A/A	49,1	p=0,002	$\chi^2=10,79$ df=2 p=0,005
	C	0,36		C/A	30,5		
				C/C	20,4		
Контроль	A	0,62		A/A	36,7	p=0,52	
	C	0,38		C/A	51,1		
				C/C	12,2		
<i>HTR2A (T102C) rs6313</i>							
Соц. сироты	C	0,64	$\chi^2=0,08$ df=1 p=0,78	C/C	44,3	p=0,11	$\chi^2=4,05$ df=2 p=0,13
	T	0,36		C/T	38,3		
				T/T	17,4		
Контроль	C	0,62		C/C	36,7	p=0,52	
	T	0,38		C/T	51,1		
				T/T	12,2		
<i>DRD4 (C-521T) rs1800955</i>							
Соц. сироты	C	0,54	$\chi^2=1,17$ df=1 p=0,28	C/C	29,9	p=0,78	$\chi^2=1,45$ df=2 p=0,48
	T	0,46		T/C	47,9		
				T/T	22,2		
Контроль	C	0,48		C/C	26,7	p=0,5	
	T	0,52		T/C	44,4		
				T/T	28,9		
<i>COMT (G472A) rs4680</i>							
Соц. сироты	G	0,56	$\chi^2=1,87$ df=1 p=0,17	G/G	29,2	p=0,29	$\chi^2=1,68$ df=2 p=0,43
	A	0,44		G/A	48,5		
				A/A	22,3		
Контроль	G	0,62		G/G	41,1	p=0,53	
	A	0,38		G/A	42,2		
				A/A	16,7		
<i>DBH (C-1021T) rs161115</i>							
Соц. сироты	C	0,66	$\chi^2=0,06$ df=1 p=0,8	C/C	41,3	p=0,46	$\chi^2=1,10$ df=2 p=0,58
	T	0,34		C/T	48,5		
				T/T	10,2		

Таблица 3 (окончание)

Распределение частот генотипов и аллелей полиморфных вариантов генов в группах детей-сирот с интеллектуальными нарушениями (n=167) и контроля (n=90)

End of Table 3

Distribution of frequencies of genotypes and alleles of polymorphic gene variants in groups of orphans with intellectual disabilities (n=167) and control (n=90)

Группа	Аллель	Частота аллели, p	χ^2 , df, p	Генотип	Частота генотипа, %	HWE, p	χ^2 , df, p
Контроль	C	0,67		C/C	40,0	p=0,16	
	T	0,33		C/T	53,3		
				T/T	6,7		
DRD2 (Taq1A) rs1800497							
Соц. сироты	C	0,58	$\chi^2=4,12$ df=1 p=0,04	C/C	39,5	p=0,03	$\chi^2=4,68$ df=2 p=0,1
	T	0,42		C/T	37,1		
				T/T	23,4		
Контроль	C	0,67		C/C	46,7	p=0,68	
	T	0,33		C/T	41,1		
				T/T	12,2		

Примечание: HWE – индекс равновесия Харди-Вайнберга, n – количество обследованных, df – степени свободы, χ^2 – хи-квадрат Пирсона, p – уровень значимости между исследуемыми группами.

Note: HWE – the Hardy-Weinberg equilibrium index, n – the number of examined, df – the degrees of freedom, χ^2 – Pearson's chi-square, p – the significance level between the studied groups.

Однако при сравнительном анализе частот генотипов по полиморфным вариантам генов между группой детей-сирот с поведенческими нарушениями и контроля был выявлен ряд различий. Так

значимое отличие частот генотипов показали полиморфизмы следующих генов: rs1800532 *TPH1(A218C)*, rs4680 *COMT (G472A)* и rs1800497 *DRD2 (Taq1A)* (Табл. 4).

Таблица 4 (начало)

Распределение частот генотипов и аллелей полиморфных вариантов генов в группах детей-сирот с поведенческими нарушениями (n=128) и контроля (n=90)

Beginning of Table 4

Distribution of frequencies of genotypes and alleles of polymorphic gene variants in groups of orphans with behavioral disorders (n=128) and control (n=90)

Группа	Аллель	Частота аллели, p	χ^2 , df, p	Генотип	Частота генотипа, %	HWE, p	χ^2 , df, p
TPH1(A218C) rs1800532							
Соц. сироты	A	0,46	$\chi^2=7,55$ df=1 p=0,006	A/A	18,8	p=0,34	$\chi^2=10,22$ df=2 p=0,006
	C	0,54		C/A	55,5		
				C/C	25,7		
Контроль	A	0,33		A/A	13,3	p=0,51	
	C	0,67		C/A	40,0		
				C/C	46,7		
MAOA (R297R) rs6323							
Соц. сироты	A	0,62	$\chi^2=0,01$ df=1 p=0,98	A/A	41,4	p=0,32	$\chi^2=2,26$ df=2 p=0,32
	C	0,38		C/A	41,4		
				C/C	17,2		
Контроль	A	0,62		A/A	36,7	p=0,52	
	C	0,38		C/A	51,1		
				C/C	12,2		
HTR2A (T102C) rs6313							
Соц. сироты	C	0,63	$\chi^2=0,05$ df=1 p=0,82	C/C	43,8	p=0,2	$\chi^2=3,35$ df=2 p=0,2
	T	0,37		C/T	39,0		
				T/T	17,2		

Таблица 4 (окончание)

Распределение частот генотипов и аллелей полиморфных вариантов генов в группах детей-сирот с поведенческими нарушениями (n=128) и контроля (n=90)

End of Table 4

Distribution of frequencies of genotypes and alleles of polymorphic gene variants in groups of orphans with behavioral disorders (n=128) and control (n=90)

Группа	Аллель	Частота аллели, p	χ^2 , df, p	Генотип	Частота генотипа, %	HWE, p	χ^2 , df, p
Контроль	C	0,62		C/C	36,7	p=0,52	
	T	0,38		C/T	51,1		
				T/T	12,2		
DRD4 (C-521T) rs1800955							
Соц. сироты	C	0,47	$\chi^2=0,11$ df=1 p=0,74	C/C	24,2	p=0,57	$\chi^2=0,17$ df=2 p=0,92
	T	0,53		T/C	46,1		
				T/T	29,7		
Контроль	C	0,48		C/C	26,7	p=0,5	
	T	0,52		T/C	44,4		
				T/T	28,9		
COMT (G472A) rs4680							
Соц. сироты	G	0,50	$\chi^2=6,38$ df=1 p=0,01	G/G	22,7	p=0,45	$\chi^2=8,54$ df=2 p=0,01
	A	0,50		G/A	54,6		
				A/A	22,7		
Контроль	G	0,62		G/G	41,1	p=0,53	
	A	0,38		G/A	42,2		
				A/A	16,7		
DBH (C-1021T) rs161115							
Соц. сироты	C	0,68	$\chi^2=0,08$ df=1 p=0,78	C/C	46,9	p=0,77	$\chi^2=3,02$ df=2 p=0,22
	T	0,32		C/T	42,2		
				T/T	10,9		
Контроль	C	0,67		C/C	40,0	p=0,16	
	T	0,33		C/T	53,3		
				T/T	6,7		
DRD2 (Taq1A) rs1800497							
Соц. сироты	C	0,53	$\chi^2=8,68$ df=1 p=0,003	C/C	30,5	p=0,45	$\chi^2=7,89$ df=2 p=0,02
	T	0,47		C/T	45,3		
				T/T	24,2		
Контроль	C	0,67		C/C	46,7	p=0,68	
	T	0,33		C/T	41,1		
				T/T	12,2		

Примечание: HWE – индекс равновесия Харди-Вайнберга, n – количество обследованных, df – степени свободы, χ^2 – хи-квадрат Пирсона, p – уровень значимости между исследуемыми группами.

Note: HWE – the Hardy-Weinberg equilibrium index, n – the number of examined, df – the degrees of freedom, χ^2 – Pearson's chi-square, p – the significance level between the studied groups.

При анализе rs1800532 гена *TPH1(A218C)* было выявлено, что в группе сирот с поведенческими нарушениями частота встречаемости генотипа A/A была выше на 5,5%, чем в контрольной. Частота генотипа C/C была выше в группе детей из полных семей практически в два раза ($p=0,006$). Статистически значимые различия в частоте генотипов выявлены у rs4680 гена *COMT (G472A)*: так, в контрольной группе здоровых детей

генотип G/G встречался чаще на 18,4%, а у детей-сирот с поведенческими нарушениями частота встречаемости генотипа A/A была выше на 6,0% ($p=0,01$). В основной клинической группе генотип T/T полиморфного маркера rs1800497 гена *DRD2 (Taq1A)* встречался чаще на 12,0%, а частота генотипа C/C была ниже на 16,2% по сравнению с группой контроля ($p=0,02$).

Аллели и генотипы генов, соответствующие равновесию Харди-

Вайнберга и имеющие значимые отличия, далее были проанализированы с

применением мультипликативной модели наследования (Табл. 5).

Таблица 5

Встречаемость ОНП в группе детей-сирот с поведенческими нарушениями и группе контроля (df=1)

Table 5

Occurrence of SNP in the group of orphans with behavioral disorders and the control group (df=1)

Аллель	Частота аллели		Хи-квадрат Пирсона	Статистическая значимость	OR 95% CI
	Соц. сироты (n=128)	Контроль (n=90)			
<i>TPH1(A218C) rs1800532</i>					
A	0,46	0,33	$\chi^2=7,55$	$p=0,006$	1,74 [1,17 – 2,58]
C	0,54	0,67			0,58 [0,39 – 0,85]
<i>COMT (G472A) rs4680</i>					
G	0,50	0,62	$\chi^2=6,38$	$p=0,01$	0,61 [0,41 – 0,90]
A	0,50	0,38			1,65 [1,12 – 2,43]
<i>DRD2 (Taq1A) rs1800497</i>					
C	0,53	0,67	$\chi^2=8,68$	$p=0,003$	0,55 [0,37 – 0,82]
T	0,47	0,33			1,81 [1,22 – 2,69]

Примечание: n – количество обследованных, df – степени свободы, χ^2 – хи-квадрат Пирсона, OR (*oddsratio*) – отношение шансов, 95 % CI – 95 % доверительный интервал отношения шансов, p – уровень значимости между исследуемыми группами.

Note: n – the number of examined, df – the degrees of freedom, χ^2 – Pearson's chi-square, OR (*oddsratio*) – the oddsratio, 95% CI – the 95% confidence interval of the oddsratio, p – the significance level between the studied groups.

Частота аллеля А полиморфного маркера rs1800532 гена *TPH1(A218C)* была выше в группе социальных сирот с поведенческими нарушениями, чем в контрольной группе. Аллель С встречался чаще у детей из полных семей ($p=0,006$). Результаты научных исследований показывают, что ген *TPH1* кодирует триптофангидроксилазу 1, которая играет ключевую роль в регуляции синтеза серотонина, в тоже время полиморфный маркер rs1800532 гена *TPH1(A218C)* может менять экспрессию гена *TPH1* [13]. Известно, что у носителей аллеля А имеется повышение синтеза фермента триптофангидроксилазы [25, 26], что может быть связано со склонностью к гиперактивности, повышенной тревожности и суицидальности [25, 27]. В связи с этим, полученные данные подтверждают, что полиморфный маркер

rs1800532 гена *TPH1(A218C)* может быть связан с развитием эмоционально-поведенческих нарушений.

Ген *COMT* отвечает за активность фермента катехол-О-метилтрансферазы, который в свою очередь принимает участие в процессе деградации дофамина. Установлено, что аллель А снижает функциональную активность фермента и, таким образом, у носителей с мутацией А/А уровень дофамина выше, чем у людей с «условно нормальным» генотипом G/G [28]. В связи с чем, исследователи ассоциируют наличие мутантного аллеля А и генотипа А/А гена *COMT* со склонностью к гетероагрессии и криминальному поведению [29, 30], с предрасположенностью к алкоголизации [31] и паническим расстройствам [32]. Согласно проведенному исследованию, частота аллеля А полиморфного варианта

rs4680 гена *COMT* (G472A) была выше у социальных сирот, имеющих поведенческие психические расстройства, тогда как G-аллель чаще встречался в группе здоровых детей ($p=0,01$).

Были также обнаружены отличия в частотах аллелей гена rs1800497 *DRD2* (*Taq1A*). Аллель T гораздо чаще встречался у детей-сирот с поведенческими нарушениями, чем у контрольной группы, где доминировал аллель C ($p=0,003$). Ряд исследований доказывают связь генетического полиморфизма дофаминового рецептора второго типа *DRD2*, а именно наличие T-аллеля с патологическим агрессивным поведением [33], повышенной суицидальности и алкоголизации [34].

Далее был проведен сравнительный анализ частот генотипов по полиморфным вариантам генов между группой социальных сирот с наркологическими расстройствами (употребление алкоголя с вредными последствиями – F10.1) ($n=81$) и

группой детей из полных семей, не имеющих данных расстройств ($n=100$). Статистически значимые различия частот генотипов были обнаружены только для гена *TPH1(A218C)* ($p=0,03$) (Табл. 6). При применении мультипликативной модели наследования выявлено, что частота аллеля А полиморфного маркера rs1800532 гена *TPH1(A218C)* была выше у детей-сирот с алкогольными расстройствами (0,43), чем в контрольной группе (0,32), отношение шансов составило 1,62 [95% CI: 1,05-2,49]. При этом аллель С встречался чаще у детей из полных семей (0,68), чем у социальных сирот (0,57), что может также свидетельствовать о его протективной роли в развитии наркологической патологии (OR=0,62 [95% CI: 0,40-0,95], $p=0,03$). Исходя из вышеизложенного, можно предположить, что наличие аллеля А гена *TPH1(A218C)* может быть связано не только с эмоционально-поведенческими нарушениями, но и являться также предиктором алкогольных расстройств.

Таблица 6 (начало)

Распределение частот генотипов и аллелей полиморфных вариантов генов в группах детей-сирот с наркологическими расстройствами ($n=81$) и контроля ($n=100$)

Beginning of Table 6

Distribution of frequencies of genotypes and alleles of polymorphic gene variants in groups of orphans with narcological disorders ($n=81$) and control ($n=100$)

Группа	Аллель	Частота аллели, p	χ^2 , df, p	Генотип	Частота генотипа, %	HWE, p	χ^2 , df, p
<i>TPH1(A218C) rs1800532</i>							
Соц. сироты	A	0,43	$\chi^2=4,82$ df=1 p=0,03	A/A	14,8	p=0,33	$\chi^2=7,31$ df=2 p=0,03
	C	0,57		C/A	56,8		
Контроль	A	0,32		A/A	12,0		
	C	0,68		C/A	40,0		
	C/C	48,0					
<i>MAOA (R297R) rs6323</i>							
Соц. сироты	A	0,62	$\chi^2=0,07$ df=1 p=0,79	A/A	45,7	p=0,02	$\chi^2=10,32$ df=2 p=0,006
	C	0,38		C/A	30,8		
	Контроль	A		0,63	A/A		
C		0,37		C/A	53,0		
C/C		11,0					
<i>HTR2A (T102C) rs613</i>							
Соц. сироты	C	0,63	$\chi^2=0,02$ df=1 p=0,9	C/C	42,0	p=0,36	$\chi^2=1,88$ df=2 p=0,39
	T	0,37		C/T	40,7		
	Контроль	C		0,63	T/T		
T		0,37		C/C	38,0		
C/T		50,0					
					T/T	12,0	

Beginning of Таблица 6

Распределение частот генотипов и аллелей полиморфных вариантов генов в группах детей-сирот с наркологическими расстройствами (n=81) и контроля (n=100)

End of Table 6

Distribution of frequencies of genotypes and alleles of polymorphic gene variants in groups of orphans with narcological disorders (n=81) and control (n=100)

Группа	Аллель	Частота аллели, p	χ^2 , df, p	Генотип	Частота генотипа, %	HWE, p	χ^2 , df, p
DRD4 (C-521T) rs1800955							
Соц. сироты	C	0,52	$\chi^2=0,01$ df=1 p=0,95	C/C	27,1	p=1	$\chi^2=0,74$ df=2 p=0,69
	T	0,48		T/C	49,4		
				T/T	23,5		
Контроль	C	0,52		C/C	30,0	p=0,35	
	T	0,48		T/C	43,0		
				T/T	27,0		
COMT (G472A) rs4680							
Соц. сироты	G	0,52	$\chi^2=4,16$ df=1 p=0,04	G/G	25,9	p=0,75	$\chi^2=4,35$ df=2 p=0,11
	A	0,48		G/A	51,9		
				A/A	22,2		
Контроль	G	0,62		G/G	40,0	p=0,76	
	A	0,38		G/A	45,0		
				A/A	15,0		
DBH (C-1021T) rs1611115							
Соц. сироты	C	0,71	$\chi^2=1,03$ df=1 p=0,31	C/C	49,4	p=0,7	$\chi^2=2,18$ df=2 p=0,34
	T	0,29		C/T	43,2		
				T/T	7,4		
Контроль	C	0,66		C/C	39,0	p=0,12	
	T	0,34		C/T	54,0		
				T/T	7,0		
DRD2 (Taq1A) rs1800497							
Соц. сироты	C	0,59	$\chi^2=4,19$ df=1 p=0,04	C/C	39,5	p=0,19	$\chi^2=4,45$ df=2 p=0,11
	T	0,41		C/T	38,3		
				T/T	22,2		
Контроль	C	0,69		C/C	49,0	p=0,69	
	T	0,31		C/T	40,0		
				T/T	11,0		

Примечание: HWE – индекс равновесия Харди-Вайнберга, n – количество обследованных, df – степени свободы, χ^2 – хи-квадрат Пирсона, p – уровень значимости между исследуемыми группами.

Note: HWE – the Hardy-Weinberg equilibrium index, n – the number of examined, df – the degrees of freedom, χ^2 – Pearson's chi-square, p – the significance level between the studied groups.

Заключение. Таким образом, проведенное исследование полиморфизмов генов нейромедиаторных систем мозга свидетельствует о важной роли полиморфных вариантов генов rs1800532 *TPH1(A218C)*, rs4680 *COMT (G472A)* и rs1800497 *DRD2 (Taq1A)* в развитии психических расстройств у социальных сирот. Наличие указанных полиморфизмов сопровождается повышением риска возникновения поведенческих психических нарушений в 1,65 и более раз.

Значимость полученных результатов исследования продиктована не только установлением генетических полиморфизмов в качестве предикторов развития психических заболеваний, но и оценкой риска развития отдельных нозологических единиц в зависимости от конкретного полиморфного маркера гена, что в дальнейшем будет иметь место в разработке дифференцированной психопрофилактики и лечения эмоционально-поведенческих психических нарушений.

Информация о финансировании

Финансирование данной работы не проводилось.

Financial support

No financial support has been provided for this work.

Конфликт интересов

Авторы заявляют об отсутствии конфликта интересов.

Conflict of interests

The authors have no conflict of interest to declare.

Список литературы

1. Егорова ПЛ, Портнова АА. Состояние психического здоровья детей-сирот и детей, оставшихся без попечения родителей. Психическое здоровье. 2015;8(111):59-63.
2. Кремнева ЛФ, Проселкова МО, Козловская ГВ, и др. К вопросу об этиологии синдрома сиротства. Социальная и клиническая психиатрия. 2017;1:20-25.
3. Ахметова ВВ, Тарасова ТП, Говорин НВ. Эмоциональные и волевые нарушения в условиях материнской депривации: монография. Казань: Бук; 2020.
4. Ветошкина СА. Особенности эмоциональной сферы у детей-сирот. Современная зарубежная психология. 2015;4(1):15-25.
5. Бобров АЕ, Решетников ММ, Уласень ТВ. Зависимость девиантных форм поведения у воспитанников социозащитных учреждений от характера перенесенного ими травматического опыта. Вестник психотерапии. 2018;68(73):68-82.
6. Пережогин ЛО. Систематика и коррекция психических расстройств у несовершеннолетних правонарушителей и безнадзорных: монография. М.: ФГНУ «ЦПВиСППДМ»; 2010.
7. Крючкова АС, Ермаков ПН, Абакумова ИВ. Анализ ассоциаций полморфизма гена MAOA с агрессивными и враждебными стратегиями в поведении у подростков и молодых людей. Российский психологический журнал. 2016;13(1):115-124. DOI: <https://doi.org/10.21702/rpj.2016.1.10>
8. Черепкова ЕВ, Гуревич КГ, Горбатенко АЕ. Связь психических расстройств с полморфизмом некоторых генов нейромедиаторной системы у лиц с антисоциальным поведением. В: Гулин АИ, редактор. Современная медицина: актуальные вопросы. Сборник статей по материалам XXXII международной научно-практической конференции. 6(32). Новосибирск: СибАК; 2014:26-34.
9. Nilsson KW, Aslund C, Comasco E, et al. Gene-environment interaction of monoamine oxidase A in relation to antisocial behaviour: current and future directions. Journal of Neural Transmission. 2018;125(11):1601-1626. DOI: <https://doi.org/10.1007/s00702-018-1892-2>
10. Алфимова МВ. Личностные черты, управляющие функции и генетические особенности метаболизма моноаминов. Психология. Журнал Высшей школы экономики. 2009;6(4):24-41. DOI: <https://doi.org/10.17323/1813-8918-2009-4-24-41>
11. Барский ВИ, Аксенова МГ, Козлова ОБ, и др. Анализ ассоциаций полиморфных маркеров генов дофаминергической (DRD2/ANKK1) и серотонинергической (HTR2A) систем мозга с личностными характеристиками подростков. Экологическая генетика. 2010;8(2):9-17.
12. Васильев ВА. Молекулярная психогенетика: исследования девиантного агрессивного поведения человека. Генетика. 2011;47(9):1157-1168.
13. Левчук ЛА, Шмиголь МВ, Иванова СА. Серотонинергическая система в патогенезе и терапии депрессивных расстройств. Сибирский вестник психиатрии и наркологии. 2012;2(71):75-79.
14. Byrd A, Manuck S, Hawes S, et al. 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. Development and Psychopathology. 2019;3(1):361-377. DOI: <https://doi.org/10.1017/S0954579417001900>
15. Auerbach JG, Faroy M, Ebstein R, et al. The association of the dopamine D4 receptor gene (DRD4) and the serotonin transporter promoter gene (5-HTTLPR) with temperament in 12-month-old infants. Journal of Child Psychology and Psychiatry and Allied Disciplines. 2001;42(6):777-783. DOI: <https://doi.org/10.1017/S0021963001007612>
16. Brookes K, Xu X, Chen W, et al. The analysis of 51 genes in DSM-IV combined type attention deficit hyperactivity disorder: association signals in DRD4, DAT1 and 16 other genes.

Molecular Psychiatry. 2006;11(12):934-953. DOI: <https://doi.org/10.1038/sj.mp.4001869>

17.Кибитов АО, Воскобоева ЕЮ, Чупрова НА. 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;115(5):68-75. DOI: <https://doi.org/10.17116/jnevro20151155168-75>

18.Moffitt TE, Caspi A. Bias in a protocol for a meta-analysis of 5-HTTLPR, stress, and depression. BMC Psychiatry. 2014;14:179. DOI: <https://doi.org/10.1186/1471-244X-14-179>

19.Gokturk C, Schultze S, Nilsson KW, et al. Serotonin transporter (5-HTTLPR) and monoamine oxidase (MAOA) promoter polymorphisms in women with severe alcoholism. Archives of Women's Mental Health. 2008;11:347-355. DOI: <https://doi.org/10.1007/s00737-008-0033-6>

20.Kim-Cohen J, Caspi A, Taylor A, et al. MAOA, maltreatment, and geneenvironment interaction predicting children's mental health: new evidence and a meta-analysis. Molecular Psychiatry. 2006;11:903-913. DOI: <https://doi.org/10.1038/sj.mp.4001851>

21.Гареева АЭ, Казанцева АВ, Куличкин СС, и др. Анализ ассоциаций полиморфных маркеров генов фермента моноаминоксидазы с риском развития хронического алкоголизма в Республике Саха (Якутия). Наркология. 2011;6(114):66-75.

22.Егорова МС, Черткова ЮД. Полиморфизм гена моноаминоксидазы (MAOA) и вариативность психологических черт. Психологические исследования. 2011;6(20):12-14. DOI: <https://doi.org/10.54359/ps.v4i20.807>

23.Li JJ. Assessing the interplay between multigenic and environmental influences on adolescent to adult pathways of antisocial behaviors. Development and Psychopathology. 2017;29(5):1947-1967. DOI: <https://doi.org/10.1017/S0954579417001511>

24.Мудров ВА. Алгоритмы статистического анализа данных биомедицинских исследований с помощью пакета программ SPSS (доступным языком). М.: Логосфера; 2022.

25.Давыдова ЮД, Гумерова ОВ. 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):146-152.

26.Ono H, Shirakawa O, Kitamura N, et al. Tryptophan hydroxylase immunoreactivity is altered by the genetic variation in postmortem brain samples of both suicide victims and controls. Molecular Psychiatry. 2002;7:1127-1132. DOI: <https://doi.org/10.1038/sj.mp.4001150>

27.Москалева ПВ, Шнайдер НА, Дмитренко ДВ. и др. Ассоциация полиморфизма генов TRH1 и TRH2 с риском развития психоневрологических расстройств. Успехи физиологических наук. 2021;52(2):51-60. DOI: <https://doi.org/10.31857/S0301179821020077>

28.Cusin C, Serretti A, Lattuada E, et al. Association study of MAO-A, COMT, 5-HT2A, DRD2, and DRD4 polymorphisms with illness time course in mood disorders. American Journal of Medical Genetics, Part A. 2002;114(4):380-390. DOI: <https://doi.org/10.1002/ajmg.10358>

29.Ковш ЕМ, Ермаков ПН, Воробьева ЕВ. Ассоциация полиморфного маркера VAL158MET гена COMT с уровнем агрессивности и стратегиями поведения в конфликте у девушек 18-24 лет. Северокавказский психологический вестник. 2015;13(3):15-21.

30.Vetulani J. Neurochemistry of impulsiveness and aggression. Psychiatria Polska. 2013;1:103-113.

31.Soyka M. Val158Met COMT polymorphism and risk of aggression in alcohol dependence. Addiction Biology. 2015;20(1):197-204. DOI: <https://doi.org/10.1111/adb.12098>

32.Kim SJ, Kim CH. The genetic studies of obsessive-compulsive disorder and its future directions. Yonsei Medical Journal. 2006;47(4):443-454.

33.Zai CC, Ehtesham S, Choi E, et al. Dopaminergic system genes in childhood aggression: Possible role for DRD2. World Journal of Biological Psychiatry. 2012;13(1):65-74. DOI: <https://doi.org/10.3109/15622975.2010.543431>

34.Сидорова ЕЮ, Ахметова ЭА, Ашуров ЗШ. и др. 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;18(1):23-29.

DOI: [https://doi.org/10.32878/sibir.22-18-01\(94\)-23-29](https://doi.org/10.32878/sibir.22-18-01(94)-23-29)

References

1. Egorova PL, Portnova AA. Mental health orphans and children, remaining without the care of parents. *Mental health*. 2015;8(111):59-63. Russian.
2. Kremneva LF, Proselkova MO, Kozlovskaya GV, et al. On etiology of the orphanage syndrome. *Social and clinical psychiatry*. 2017;27(1):20-25. Russian.
3. Akhmetova VV, Tarasova TP, Govorin NV. Emotional and volitional disorders in conditions of maternal deprivation: monograph. Kazan: Buk; 2020. Russian.
4. Vetoshkina SA. Peculiarities of emotional sphere in orphans: analysis through projective drawing tests. *Journal of Modern Foreign Psychology*. 2015;4(1):15-25. Russian.
5. Bobrov AE, Reshetnikov MM, Ulasen TV. Dependence of deviant forms of behavior in pupils of social protection institutions from the character of the injury carefully expected by their traumatic experience. *The Bulletin of Psychotherapy*. 2018;68(73):68-82. Russian.
6. Perezhugin LO. Systematics and correction of mental disorders in juvenile delinquents and street children: monograph. Moscow: FGNU «TsPViSPPDM»; 2010. Russian.
7. Kryuchkova AS, Ermakov PN, Abakumova IV. Analysis of associations of polymorphism of the MAOA gene with aggressive and hostile strategies in behavior in adolescents and young people. *Russian Psychological Journal*. 2016;13(1):115-124. Russian. DOI: <https://doi.org/10.21702/rpj.2016.1.10>
8. Cherepkova EV, Gurevich KG, Gorbatenko AE. The relationship of mental disorders with polymorphism of some genes of the neurotransmitter system in persons with antisocial behavior. In: Gulina AI, editor. *Modern medicine: topical issues. Proceedings of the XXXII international scientific-practical conference*. 6(32). Novosibirsk: SibAC; 2014:26-34. Russian.
9. Nilsson KW, Aslund C, Comasco E, et al. Gene-environment interaction of monoamine oxidase A in relation to antisocial behaviour: current and future directions. *Journal of Neural Transmission*. 2018;125(11):1601-1626. DOI: <https://doi.org/10.1007/s00702-018-1892-2>
10. Alfimova MV. Personality traits, control functions and genetic features of monoamine metabolism. *Psychology. Journal of the Higher School of Economics*. 2009;6(4):24-41. Russian. DOI: <https://doi.org/10.17323/1813-8918-2009-4-24-41>
11. Barskiy VI, Aksenova MG, Kozlova OB, et al. Analysis of associations of polymorphic markers of dopaminergic (DRD2/ANKK1) and serotonergic (HTR2A) brain systems with personality characteristics of adolescents. *Ecological Genetics*. 2010;8(2):9-17. Russian.
12. Vasilyev VA. Molecular Psychogenetics of Deviant Aggressive Behavior in Humans. *Genetics*. 2011;47(9):1157-1168. Russian.
13. Levchuk LA, Shmigol MV, Ivanova SA. The serotonergic system in the pathogenesis and therapy of depressive disorders. *Siberian Herald of Psychiatry and Addiction Psychiatry*. 2012;2(71):75-79. Russian.
14. Byrd A, Manuck S, Hawes S, et al. 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. *Development and Psychopathology*. 2019;3(1):361-377. DOI: <https://doi.org/10.1017/S0954579417001900>
15. Auerbach JG, Faroy M, Ebstein R, et al. The association of the dopamine D4 receptor gene (DRD4) and the serotonin transporter promoter gene (5-HTTLPR) with temperament in 12-month-old infants. *Journal of Child Psychology and Psychiatry and Allied Disciplines*. 2001;42(6):777-783. DOI: <https://doi.org/10.1017/S0021963001007612>
16. Brookes K, Xu X, Chen W, et al. The analysis of 51 genes in DSM-IV combined type attention deficit hyperactivity disorder: association signals in DRD4, DAT1 and 16 other genes. *Molecular Psychiatry*. 2006;11(12):934-953. DOI: <https://doi.org/10.1038/sj.mp.4001869>
17. 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. Russian. DOI: <https://doi.org/10.17116/jnevro20151155168-75>
18. Moffitt TE, Caspi A. Bias in a protocol for a meta-analysis of 5-HTTLPR, stress, and depression. *BMC Psychiatry*. 2014;14:179. DOI: <https://doi.org/10.1186/1471-244X-14-179>
19. Gokturk C, Schultze S, Nilsson KW, et al. Serotonin transporter (5-HTTLPR) and monoamine oxidase (MAOA) promoter polymorphisms in women with severe alcoholism.

Archives of Women's Mental Health. 2008;11:347-355. DOI: <https://doi.org/10.1007/s00737-008-0033-6>

20. Kim-Cohen J, Caspi A, Taylor A, et al. MAOA, maltreatment, and gene-environment interaction predicting children's mental health: new evidence and a meta-analysis. *Molecular Psychiatry*. 2006;11:903-913. DOI: <https://doi.org/10.1038/sj.mp.4001851>

21. Gareeva AE, Kazantseva AV, Kulichkin SS, et al. Analysis of associations of polymorphic markers of monoamine oxidase enzyme genes with the risk of developing chronic alcoholism in the Republic of Sakha (Yakutia). *Narcology*. 2011;6(114):66-75. Russian.

22. Egorova MS, Chertkova YuD. Polymorphism of the monoamine oxidase (MAOA) gene and variability of psychological traits. *Psychological Studies*. 2011;6(20):12-14. Russian. DOI: <https://doi.org/10.54359/ps.v4i20.807>

23. Li JJ. Assessing the interplay between multigenic and environmental influences on adolescent to adult pathways of antisocial behaviors. *Development and Psychopathology*. 2017;29(5):1947-1967. DOI: <https://doi.org/10.1017/S0954579417001511>

24. Mudrov VA. Algorithms for statistical analysis of biomedical research data using the SPSS software package (in an accessible language). Moscow: Logosfera; 2022. Russian.

25. 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. Russian.

26. Ono H, Shirakawa O, Kitamura N, et al. Tryptophan hydroxylase immunoreactivity is altered by the genetic variation in postmortem brain samples of both suicide victims and controls. *Molecular Psychiatry*. 2002;7:1127-1132. DOI: <https://doi.org/10.1038/sj.mp.4001150>

27. Moskaleva PV, Shnayder NA, Dmitrenko DV, et al. Association of polymorphism of TPH1 and TPH2 genes with the risk of neuropsychiatric disorders. *Successes of physiological sciences*. 2021;52(2):51-60. Russian. DOI: <https://doi.org/10.31857/S0301179821020077>

28. Cusin C, Serretti A, Lattuada E, et al. Association study of MAO-A, COMT, 5-HT2A, DRD2, and DRD4 polymorphisms with illness time course in mood disorders. *American Journal*

of Medical Genetics, Part A. 2002;114(4):380-390. DOI: <https://doi.org/10.1002/ajmg.10358>

29. Kovsh EM, Ermakov PN, Vorobieva EV. Association of the polymorphic marker VAL158MET of the COMT gene with the level of aggressiveness and strategies of behavior in conflict in girls aged 18-24. *Severo-Kavkazskiy psikhologicheskii vestnik*. 2015;13(3):15-21. Russian.

30. Vetulani J. Neurochemistry of impulsiveness and aggression. *Psychiatria Polska*. 2013;1:103-113.

31. Soyka M. Val158Met COMT polymorphism and risk of aggression in alcohol dependence. *Addiction Biology*. 2015;20(1):197-204. DOI: <https://doi.org/10.1111/adb.12098>

32. Kim SJ, Kim CH. The genetic studies of obsessive-compulsive disorder and its future directions. *Yonsei Medical Journal*. 2006;47(4):443-454.

33. Zai CC, Ehtesham S, Choi E, et al. Dopaminergic system genes in childhood aggression: Possible role for DRD2. *World Journal of Biological Psychiatry*. 2012;13(1):65-74. DOI: <https://doi.org/10.3109/15622975.2010.543431>

34. Sidorova EU, Akhmetova EA, Ashurov ZS, et al. Genetic associations of polymorphic variants of MTNR1A (rs34532313), MTNR1B (rs10830963), CLOCK (rs1801260), DRD2 (rs1800497) genes with forms of suicidal behavior in patients with alcohol dependence. *Academic Journal of Western Siberia*. 2022;18(1):23-29. Russian. DOI: [https://doi.org/10.32878/sibir.22-18-01\(94\)-23-29](https://doi.org/10.32878/sibir.22-18-01(94)-23-29)

Статья поступила в редакцию 28 сентября 2023 г.

Поступила после доработки 26 декабря 2023 г.

Принята к печати 14 января 2024 г.

Received 28 September 2023

Revised 26 December 2023

Accepted 14 January 2024

Информация об авторах

Екатерина Александровна Бодагова, кандидат медицинских наук, начальник центра психологической поддержки ФГБОУ ВО «Читинская государственная медицинская академия», г. Чита, Российская Федерация, E-mail: bodagova.ea@yandex.ru, ORCID: <https://orcid.org/0000-0001-6097-6652>.

Николай Васильевич Говорин, доктор медицинских наук, почетный профессор ФГБОУ ВО «Читинская государственная медицинская академия», г. Чита, Российская Федерация, E-mail: govorin-nik@yandex.ru, ORCID: <https://orcid.org/0000-0003-2955-6347>.

Виктор Андреевич Мудров, доктор медицинских наук, доцент кафедры акушерства и гинекологии педиатрического факультета и факультета дополнительного профессионального образования ФГБОУ ВО «Читинская государственная медицинская академия», г. Чита, Российская Федерация, E-mail: mudrov_victor@mail.ru, ORCID: <https://orcid.org/0000-0002-5961-5400>.

Information about the authors

Ekaterina A. Bodagova, Cand. Sci. (Medicine), Head of the Centre for Psychological Support, Chita State Medical Academy, Chita, Russia, E-mail: bodagova.ea@yandex.ru, ORCID: <https://orcid.org/0000-0001-6097-6652>.

Nikolai V. Govorin, Doct. Sci. (Medicine), Honoured Professor, Chita State Medical Academy, Chita, Russia, E-mail: govorin-nik@yandex.ru, ORCID: <https://orcid.org/0000-0003-2955-6347>.

Victor A. Mudrov, Doct. Sci. (Medicine), Associate Professor at the Department of Obstetrics and Gynaecology, Faculty of Paediatrics and Faculty of Further Professional Education, Chita State Medical Academy, Chita, Russia, E-mail: mudrov_victor@mail.ru, ORCID: <https://orcid.org/0000-0002-5961-5400>.