



РОЛЬ ПОЛИМОРФНЫХ ЛОКУСОВ ГЕНОВ АРГИНИН-ВАЗОПРЕССИНОВЫХ РЕЦЕПТОРОВ В САМОРЕГУЛЯЦИИ ПОВЕДЕНИЯ У ПСИХИЧЕСКИ ЗДОРОВЫХ ИНДИВИДОВ

*Давыдова Ю.Д.^{1,2}, Казанцева А.В.^{1,2,3}, Еникеева Р.Ф.^{1,2}, Мустафин Р.Н.^{2,4},
Лобаскова М.М.⁵, Тахирова З.Р.², Малых С.Б.⁵, Хуснутдинова Э.К.^{1,2}

- ¹Институт биохимии и генетики – обособленное структурное подразделение Уфимского федерального исследовательского центра Российской академии наук, Россия, 450054, г. Уфа, пр. Октября, 71, лит. 1Е.
²Федеральное государственное бюджетное образовательное учреждение высшего образования «Башкирский государственный университет», Россия, 450076, г. Уфа, ул. Заки Валиди, 32.
³Федеральное государственное бюджетное образовательное учреждение высшего профессионального образования «Уфимский государственный нефтяной технический университет», Россия, 450064, г. Уфа, ул. Космонавтов, 1.
⁴Федеральное государственное бюджетное образовательное учреждение высшего образования «Башкирский государственный медицинский университет», Россия, 450008, г. Уфа, ул. Ленина, 3.
⁵Федеральное государственное бюджетное научное учреждение «Психологический институт Российской академии образования», Россия, 125009, г. Москва, ул. Моховая, 9к4.
*E-mail: julia.dmitrievna@list.ru

Резюме

Саморегуляция представляет собой способность контролировать свое поведение, эмоции и мысли для достижения долгосрочных целей. Предполагается, что индивидуальные различия в системе саморегуляции возникают ввиду сложных взаимодействий между средовыми и наследственными факторами, среди которых ключевая роль отводится нарушениям нейромедиаторного обмена в головном мозге, однако генетические механизмы, лежащие в его основе, до сих пор не ясны. Целью данного исследования является оценка основного эффекта полиморфных локусов генов рецепторов аргинин-вазопрессина (*AVPR1A* (*rs1042615* и *rs3803107*), *AVPR1B* (*rs28632197* и *rs33911258*)), а также ген-средовых взаимодействий в формировании индивидуальных различий в системе саморегуляции поведения у 692 психически здоровых индивидов с учетом половой и этнической принадлежности. В результате статистического анализа была выявлена ассоциация аллеля *rs1042615*А* гена *AVPR1A* с повышенными показателями по шкале моделирования в группе женщин ($\beta = 0,212$; $r^2 = 0,008$; $P = 0,039$) и в этнической группе удмуртов ($\beta = 0,41$; $r^2 = 0,032$; $P = 0,044$), а также ассоциация аллеля *rs28632197*А* гена *AVPR1B* с повышенными показателями по шкале программирования в этнической группе татар ($\beta = 0,467$; $r^2 = 0,023$; $P = 0,022$). Кроме того, выявлен модулирующий эффект таких факторов, как «жестокое обращение», «табакокурение», «место рождения (сельская местность)», «состав семьи (неполная семья)» и «порядок рождения (третий ребенок и младше)», в случае ассоциации полиморфных локусов *rs1042615*, *rs3803107*, *rs28632197* и *rs33911258* с индивидуальными различиями в системе саморегуляции поведения ($P < 0,05$).

Ключевые слова: саморегуляция, генетика поведения, аргинин-вазопрессин, *AVPR1A*, *AVPR1B*, ген-средовые взаимодействия

Цитирование: Давыдова Ю.Д., Казанцева А.В., Еникеева Р.Ф., Мустафин Р.Н., Лобаскова М.М., Тахирова З.Р., Малых С.Б., Хуснутдинова Э.К. Роль полиморфных локусов генов аргинин-вазопрессинных рецепторов в саморегуляции поведения у психически здоровых индивидов // *Biomics*. 2022. Т.14(3). С. 272-277.
DOI: 10.31301/2221-6197.bmcs.2022-24

© Авторы

THE ROLE OF ARGININE-VASOPRESSIN RECEPTOR GENE POLYMORPHISMS IN SELF-REGULATION OF BEHAVIOR IN MENTALLY HEALTHY INDIVIDUALS

*Davydova Yu.D.^{1,2}, Kazantseva A.V.^{1,2,3}, Enikeeva R.F.^{1,2}, Mustafin R.N.^{2,4}, Lobaskova M.M.⁵, Takhirova Z.R.², Malykh S.B.⁵, Khusnutdinova E.K.^{1,2}

¹Institute of Biochemistry and Genetics – Subdivision of the Ufa Federal Research Centre of the Russian Academy of Sciences, 71 Pr. Oktyabrya, Ufa, 450054, Russia.

²Bashkir State University, 32 Zaki Validi St., Ufa, 450076, Russia.

³Ufa State Petroleum Technological University, 1 Kosmonavtov St., Ufa, 450064, Russia.

⁴Bashkir State Medical University, 3 Lenin St., Ufa, 450008, Russia.

⁵Psychological Institute of the Russian Academy of Education, 9-4 Mokhovaya St., Moscow, 125009, Russia.

*E-mail: julia.dmitrievna@list.ru

Resume

Self-regulation is the ability to control one's behavior, emotions, and thoughts in the pursuit of long-term goals. It's assumed that individual differences in a system of self-regulation arise from complex interactions between environmental and hereditary factors, that may be linked to abnormal functioning of neurotransmitter systems in the brain yet the underlying genetic mechanisms remain unclear. The present study aimed to assess the main effects of arginine-vasopressin receptor gene polymorphisms (*AVPR1A* (*rs1042615* and *rs3803107*), *AVPR1B* (*rs28632197* and *rs33911258*)) and gene-environmental interactions on individual differences in a system of self-regulation of behavior in 692 mentally healthy individuals with sex and ethnicity inclusion as covariates. Statistical analysis revealed the association of *AVPR1A rs1042615 A*-allele with an increased score on the modeling scale in women ($\beta = 0,212$; $r^2 = 0,008$; $P = 0,039$) and Udmurts ($\beta = 0,41$; $r^2 = 0,032$; $P = 0,044$), as well as the association of *AVPR1B rs28632197 A*-allele with an increased score on the programming scale in Tatars ($\beta = 0,212$; $r^2 = 0,008$; $P = 0,039$). In addition, we revealed that «maltreatment», «smoking», «residence (rural)», «family content (incomplete family)», «order of birth (third child and younger)» and significantly affected on association of *rs1042615*, *rs3803107*, *rs28632197* u *rs33911258* and individual differences in a system of self-regulation of behavior ($P < 0,03$).

Keywords: self-regulation, behavioral genetics, arginine-vasopressin, AVPR1A, AVPR1B, gene-environmental interactions.

Citation: Davydova Yu.D., Kazantseva A.V., Enikeeva R.F., Mustafin R.N., Lobaskova M.M., Takhirova Z.R., Malykh S.B., Khusnutdinova E.K. The role of arginine-vasopressin receptor gene polymorphisms in self-regulation of behavior in mentally healthy individuals. *Biomics*. 2022. T.14(3). С. 272-277. DOI: 10.31301/2221-6197.bmcs.2022-24 (In Russian)

© Authors

Введение

Саморегуляция поведения – это способность индивида модифицировать свое поведение в ответ на различные социальные ситуации, являющаяся важной составляющей адаптивного поведения человека [Колесников (Kolesnikov), 2016]. Известно, что снижение эффективности процесса саморегуляции и общего уровня саморегуляции поведения может быть сопряжено с когнитивной дисфункцией и ухудшением успешности в обучении, в то время как высокий уровень саморегуляции, напротив, способствует повышению мотивации и более успешному освоению новых видов деятельности [Дубровина и др.

(Dubrovina et al.), 2018]. От индивидуального стиля саморегуляции поведения зависят системно-организованные процессы планирования, программирования и моделирования собственной деятельности индивида, способности оценивания результатов данной деятельности, а также умение подстраиваться под изменяющиеся условия среды (гибкость) и развитость регуляторной автономности (самостоятельность) [Колесников (Kolesnikov), 2016].

Существует ряд исследований, указывающих на то, что с вариациями показателей саморегуляции ассоциирован ряд психопатологий и расстройств настроения, включая синдром дефицита внимания и

гиперактивности, различные виды зависимостей (наркотические, алкогольные, игорные и др.), девиантное поведение и др., имеющих общую генетическую природу [Karlsson et al., 2021]. До сих пор при изучении генетических основ данных психопатологий внимание исследователей было сосредоточено на классических путях нейромедиаторного обмена, однако в настоящий момент получены убедительные доказательства того, что гены, вовлеченные в регуляцию гипоталамо-гипофизарно-надпочечниковой системы (ГГНС), также могут быть вовлечены в регуляцию различных видов поведения. Одним из биорегуляторов ГГНС является аргинин-вазопрессин (или вазопрессин) – нонапептид с преобладающим антидиуретическим и вазопрессорным действием, для которого также характерны «неклассические», нейромедиаторные эффекты. Известно, что весь спектр нейромедиаторных функций аргинин-вазопрессин осуществляет через взаимодействие с соответствующими рецепторами (кодируемых генами *AVPR1A* и *AVPR1B*), которые широко обсуждаются при изучении генетических основ агрессивного поведения, депрессии, расстройств аутистического спектра и тревожности [Давыдова и др. (Davydova et al.), 2018]. Основываясь на гипотезе универсальных генов (universalist genes hypothesis) [Plomin et al., 2007], можно предположить, что гены *AVPR1A* и *AVPR1B*, являющиеся кандидатными для описанных ранее психических расстройств, могут также рассматриваться и в качестве генов-кандидатов, вовлеченных в регуляцию особенностей саморегуляции поведения. Таким образом, целью данного исследования является оценка основного эффекта полиморфных локусов генов рецепторов аргинин-вазопрессина (*rs1042615* и *rs3803107* гена *AVPR1A*, *rs28632197* и *rs33911258* гена *AVPR1B*), а также ген-средовых взаимодействий в формировании индивидуальных различий в системе саморегуляции поведения.

Материалы и методы

В исследовании приняли участие 692 индивида (80,64% женщин) без наследственной отягощенности психическими заболеваниями (средний возраст $20,25 \pm 1,83$ лет). По этнической принадлежности исследуемая выборка была разделена на следующие группы: русские (N = 207), татары (N = 223), удмурты (N = 128) и индивиды смешанной этнической принадлежности (N = 134).

От всех участников данного исследования было получено информированное согласие. Исследование было одобрено биоэтическим комитетом Института биохимии и генетики

Уфимского федерального исследовательского центра Российской академии наук.

Все участники исследования прошли анкетирование и тестирование по определению стилевых особенностей саморегуляции поведения по опроснику Моросановой В.И., состоящего из 46 утверждений, позволяющих оценить общий уровень саморегуляции, а также особенности планирования, моделирования, программирования, оценки результатов, а также гибкости и самостоятельности.

В качестве материала для исследования послужили образцы ДНК, выделенные стандартным методом фенольно-хлороформной экстракции из венозной крови респондентов, прошедших анкетирование и тестирование.

Генотипирование полиморфных локусов *rs1042615*, *rs3803107*, *rs28632197* и *rs33911258* проводили методом полимеразной цепной реакции в режиме реального времени на амплификаторе CFX96 Thermal Cycler 1000 (Bio-Rad, США) по технологии TaqMan с набором ООО «ТестГен», Россия.

Статистическая обработка данных включала множественный линейный/логистический регрессионный анализ с FDR-коррекцией на множественность сравнений (False Discovery Rate) (PLINK v. 1.9).

Результаты и обсуждение

Наблюдаемые частоты генотипов полиморфных локусов генов *AVPR1A* (*rs1042615* и *rs3803107*) и *AVPR1B* (*rs28632197* и *rs33911258*) соответствовали ожидаемым при равновесии Харди-Вайнберга ($P > 0,05$).

В результате линейного регрессионного анализа не было выявлено ассоциации полиморфных локусов *rs1042615*, *rs3803107*, *rs28632197* и *rs33911258* с вариациями общего уровня саморегуляции, планирования, оценивания результатов, гибкости и самостоятельности во всех исследуемых группах (мужчины, женщины, индивиды русской, татарской, удмуртской этнических принадлежности) ($P > 0,05$).

При анализе вариации показателей моделирования была выявлена ассоциация аллеля *rs1042615*A* гена *AVPR1A* с повышенными показателями по шкале моделирования в группе женщин ($\beta = 0,212$; $r^2 = 0,008$; $P = 0,039$) и в этнической группе удмуртов ($\beta = 0,41$; $r^2 = 0,032$; $P = 0,044$) (табл. 1).

При анализе вариации показателей программирования была выявлена ассоциация аллеля *rs28632197*A* гена *AVPR1B* с повышенными показателями по шкале программирования в этнической группе татар ($\beta = 0,467$; $r^2 = 0,023$; $P = 0,022$) (табл. 2).

Таблица 1.

Основной эффект изученных полиморфных локусов на показатели моделирования в разных группах на основе линейного регрессионного анализа

Table 1. – Main effect of examined SNPs on modeling score in different groups based on linear regression analysis

SNP (минорный / мажорный аллель) / SNP (minor allele / major allele)	Показатель / Index	Общая выборка (N = 692) / Total sample (N = 692)	Женщины (N = 558) / Women (N = 558)	Мужчины (N = 134) / Men (N = 134)	Русские (N = 207) / Russians (N = 207)	Татары (N = 223) / Tatars (N = 223)	Удмурты (N = 128) / Udmurts (N = 128)
<i>rs1042615</i> (A/G)	β	-0,137	0,212	-0,166	0,065	-0,082	0,41
	r^2	0,003	0,008	0,003	<0,001	0,001	0,032
	P	0,151	0,038	0,508	0,721	0,633	0,044
<i>rs3803107</i> (A/G)	β	-0,297	-0,146	0,388	0,134	-0,132	-0,284
	r^2	0,007	0,002	0,01	0,001	0,001	0,008
	P	0,058	0,286	0,236	0,605	0,574	0,308
<i>rs28632197</i> (A/G)	β	-0,152	-0,03	-0,546	-0,133	-0,079	-0,095
	r^2	0,002	<0,001	0,027	0,001	<0,001	0,001
	P	0,241	0,836	0,057	0,603	0,727	0,717
<i>rs33911258</i> (G/A)	β	-0,041	0,034	-0,387	0,049	-0,044	0,031
	r^2	<0,001	<0,001	0,010	<0,001	<0,001	<0,001
	P	0,759	0,809	0,250	0,829	0,852	0,915

Примечание: β – коэффициент регрессии; r^2 – коэффициент детерминации; P – уровень значимости P-value. Статистически значимые различия выделены полужирным шрифтом

Note: β – regression coefficient; r^2 – coefficient of determination; P – P-value. Statistically significant P-values are marked in bold

Таблица 2.

Основной эффект изученных полиморфных локусов на показатели программирования в разных группах на основе линейного регрессионного анализа

Table 2. – Main effect of examined SNPs on programming score in different groups based on linear regression analysis

SNP (минорный / мажорный аллель) / SNP (minor allele / major allele)	Показатель / Index	Общая выборка (N = 692) / Total sample (N = 692)	Женщины (N = 558) / Women (N = 558)	Мужчины (N = 134) / Men (N = 134)	Русские (N = 207) / Russians (N = 207)	Татары (N = 223) / Tatars (N = 223)	Удмурты (N = 128) / Udmurts (N = 128)
<i>rs1042615</i> (A/G)	β	-0,09	-0,056	-0,299	-0,15	-0,058	-0,211
	r^2	0,001	<0,001	0,015	0,004	<0,001	0,008
	P	0,308	0,572	0,153	0,382	0,711	0,314
<i>rs3803107</i> (A/G)	β	0,101	0,077	0,207	0,325	0,013	0,062
	r^2	<0,001	<0,001	0,004	0,008	<0,001	<0,001
	P	0,434	0,597	0,451	0,185	0,951	0,826
<i>rs28632197</i> (A/G)	β	0,065	0,091	0,022	-0,345	0,467	0,11
	r^2	<0,001	<0,001	<0,001	0,01	0,023	0,001
	P	0,596	0,526	0,927	0,149	0,022	0,683
<i>rs33911258</i> (G/A)	β	0,072	0,122	-0,124	-0,243	0,365	0,361
	r^2	<0,001	0,001	0,001	0,006	0,013	0,011
	P	0,557	0,374	0,658	0,262	0,088	0,224

Примечание: β – коэффициент регрессии; r^2 – коэффициент детерминации; P – уровень значимости P-value. Статистически значимые различия выделены полужирным шрифтом

Note: β – regression coefficient; r^2 – coefficient of determination; P – P-value. Statistically significant P-values are marked in bold

При анализе ген-средовых взаимодействий было показано, что такой фактор, как «жестокое обращение», которое наблюдалось с индивидом в период воспитания, оказывал модулирующий эффект на ассоциацию полиморфного локуса *rs33911258* (аллель *G) с пониженными показателями общего уровня саморегуляции ($\beta = -2,125$; $r^2 = 0,089$; $P = 0,011$) и планирования ($\beta = -1,125$; $r^2 = 0,092$; $P = 0,009$), тогда как «табакокурение» – на ассоциацию локуса *rs1042615* (аллель *A) с пониженными показателями по шкале программирования ($\beta = -0,456$; $r^2 = 0,033$; $P = 0,044$). Значительное влияние на ассоциацию полиморфного локуса *rs1042615* (аллель *A) с повышенными показателями моделирования ($\beta = 0,314$; $r^2 = 0,015$; $P = 0,018$) и гибкости ($\beta = 1,125$; $r^2 = 0,092$; $P = 0,009$), а локуса *rs3803107* (аллель *A) – с повышенными показателями самостоятельности ($\beta = 0,446$; $r^2 = 0,011$; $P = 0,044$) оказывал такой фактор, как «место рождения (сельская местность)». Не менее интересным фактором, связанным с индивидуальными различиями в эмоциональной сфере, являлся «порядок рождения». Так, было выявлено, что у индивидов-носителей аллеля *rs3803107**A, являющихся третьими и младше детьми в семье, наблюдалось повышение показателей программирования ($\beta = 1,193$; $r^2 = 0,111$; $P = 0,008$) и гибкости ($\beta = 1,474$; $r^2 = 0,132$; $P = 0,003$) по сравнению с детьми, рожденными в семьях первыми или вторыми по счету. Кроме того, было отмечено, что фактор «состав семьи (неполная семья)» способствовал снижению показателей программирования у носителей аллеля *rs1042615**A ($\beta = -0,705$; $r^2 = 0,088$; $P = 0,001$; $P_{FDR} = 0,001$), снижению показателей по шкале гибкости у носителей аллеля *rs33911258**G ($\beta = -1,027$; $r^2 = 0,051$; $P = 0,015$) и, напротив, повышению показателей самостоятельности у носителей аллеля *rs3803107**A ($\beta = 0,927$; $r^2 = 0,046$; $P = 0,019$).

Заключение

Таким образом, полученные нами данные свидетельствуют об основном эффекте полиморфных локусов *rs1042615* гена *AVPR1A* и *rs28632197* гена *AVPR1B* на формирование стилевых особенностей саморегуляции поведения (в частности, об эффекте локуса *rs1042615* на особенности моделирования и локуса *rs28632197* – на особенности программирования) у психически здоровых индивидов с учетом гендерной и этнической принадлежности. Кроме того, был обнаружен модулирующий эффект таких социально-демографических факторов, как «жестокое обращение», «табакокурение», «место рождения (сельская местность)», «состав семьи (неполная семья)» и «порядок рождения (третий ребенок и младше)» на ассоциацию полиморфных локусов

AVPR1A (*rs1042615* и *rs3803107*) и *AVPR1B* (*rs28632197* и *rs33911258*) с вариациями общего уровня саморегуляции поведения, планирования, моделирования, программирования, гибкости и самостоятельности. Поскольку ранее не сообщалось об ассоциации данных полиморфных локусов с вариациями процесса саморегуляции и его компонентов, в том числе с учетом гендерной, этнической принадлежности и средовых факторов, можно предположить, что данное исследование является пилотным и дальнейшие работы в данном направлении необходимо проводить с учетом большего числа генов-кандидатов, что позволит расширить представления о молекулярно-генетической природе саморегуляции поведения.

Благодарности

Работа выполнена в рамках государственного задания Министерства науки и высшего образования Российской Федерации (№ 122041400169-2) при частичной поддержке мегагрантов Правительства Российской Федерации (№ 075-15-2021-595) и Правительства Республики Башкортостан (Договор № 1 от 28.12.2021). Работа частично выполнена на оборудовании ЦКП «Биомика» (Отделение биохимических методов исследований и нанобиотехнологии РЦКП «Агидель») и УНУ «КОДИНК». Образцы ДНК взяты из ЦКП «Коллекция биологических материалов человека» ИБГ УФИЦ РАН, поддержанного Программой биоресурсных коллекций ФАНО России (№ 007-030164/2).

Авторы заявляют об отсутствии конфликта интересов.

Литература

1. Давыдова Ю.Д., Литвинов С.С., Еникеева Р.Ф., Малых С.Б., Хуснутдинова Э.К. Современные представления о генетике агрессивного поведения // Вавиловский журнал генетики и селекции. 2018. Т. 22. № 6. С. 716–725. doi: 10.18699/VJ18.415
2. Дубровина О.В., Быстрова Н.В. Особенности стиля саморегуляции поведения студентов, склонных к зависимому поведению // Интернет-журнал «Мир науки». 2018. № 2. URL: <https://mir-nauki.com/PDF/52PSMN218.pdf>
3. Колесников Е.П. Некоторые аспекты стилевой саморегуляции поведения у студентов // Ученые записки Крымского федерального университета имени В. И. Вернадского. Социология. Педагогика. Психология. 2016. Т. 2 (68). № 3. С. 69–77.
4. Karlsson L.R., Mallard T.T., Barr P.B. et al. Multivariate analysis of 1.5 million people identifies genetic associations with traits related to self-regulation

and addiction // *Nature Neuroscience*. 2021. V. 24. № 10. P. 1367–1376. doi: 10.1038/s41593-021-00908-3

5. Kazantseva A., Davydova Yu., Enikeeva R., Lobaskova M., Mustafin R., Malykh S., Takhirova Z., Khusnutdinova E. AVPR1A main effect and OXTR-by-environment interplay in individual differences in depression level // *Heliyon*. 2020. V. 6(10):e05240. doi: 10.1016/j.heliyon.2020.e05240

6. Plomin R., Kovas Y., Haworth C.M.A. Generalist genes: genetic links between brain, mind, and education // *Mind, brain and education: The official journal of the International Mind, Brain, and Education Society*. 2007. V. 1. № 1. P. 11–19. doi: 10.1111/j.1751-228X.2007.00002.x

References

1. Davydova J.D., Litvinov S.S., Enikeeva R.F., Malykh S.B., Khusnutdinova E.K. Recent advances in genetics of aggressive behavior. *Vavilov Journal of Genetics and Breeding*. 2018. V. 22(6). P. 716–725. doi: 10.18699/VJ18.415 (In Russian)

2. Dubrovina O.V., Bystrova N.V. Features of the style of self-regulation of behavior of students prone to dependent behavior. *World of Science. Pedagogy and psychology*,

[online]. 2018. № 2. URL: <https://mir-nauki.com/PDF/52PSMN218.pdf>. (In Russian)

3. Karlsson L.R., Mallard T.T., Barr P.B. et al. Multivariate analysis of 1.5 million people identifies genetic associations with traits related to self-regulation and addiction. *Nature Neuroscience*. 2021. V. 24. № 10. P. 1367–1376. doi: 10.1038/s41593-021-00908-3

4. Kazantseva A., Davydova Yu., Enikeeva R., Lobaskova M., Mustafin R., Malykh S., Takhirova Z., Khusnutdinova E. AVPR1A main effect and OXTR-by-environment interplay in individual differences in depression level. *Heliyon*. 2020. V. 6(10):e05240. doi: 10.1016/j.heliyon.2020.e05240

5. Kolesnikov Y.P. Some aspects of stylistic of self-regulation of behaviour of students. *Scientific Notes of V.I. Vernadsky Crimean Federal University. Sociology. Pedagogy. Psychology*. 2016. V. 2 (68). № 3. P. 69–77. (In Russian)

6. Plomin R., Kovas Y., Haworth C.M.A. Generalist genes: genetic links between brain, mind, and education. *Mind, brain and education: The official journal of the International Mind, Brain, and Education Society*. 2007. V. 1. № 1. P. 11–19. doi: 10.1111/j.1751-228X.2007.00002.x