

УДК 612.017.2:577.175.823

DOI: 10.37482/2687-1491-Z126

## **РОЛЬ ГЕНОВ СЕРОТОНИНЕРГИЧЕСКОЙ МЕДИАТОРНОЙ СИСТЕМЫ В ФОРМИРОВАНИИ РЕГУЛЯТОРНО-АДАПТИВНЫХ ВОЗМОЖНОСТЕЙ ЧЕЛОВЕКА**

Ю.В. Кашина\* ORCID: <https://orcid.org/0000-0002-3997-5601>  
В.М. Покровский\* ORCID: <https://orcid.org/0000-0002-3971-7848>  
И.Л. Чередник\* ORCID: <https://orcid.org/0000-0002-2988-954X>

\*Кубанский государственный медицинский университет  
(г. Краснодар)

**Целью** исследования явилось установление роли полиморфизма генов, регулирующих метаболизм серотонина, в формировании регуляторно-адаптивных возможностей человека. **Материалы и методы.** У 89 студентов Кубанского государственного медицинского университета (II курс) в конце учебного года оценивали уровень адаптации по индексу регуляторно-адаптивного статуса в пробе сердечно-дыхательного синхронизма (В.М. Покровский), проводимой с помощью прибора «ВНС-Микро» (ООО «Нейрософт», Россия). Также осуществляли молекулярно-генетический анализ (посредством выделения ДНК из периферической крови с помощью стандартной методики фенольно-хлороформной экстракции) для выявления полиморфизмов генов, принимающих участие в биосинтезе серотонина (генов триптофангидроксилазы – *TPH1* и *TPH2*), и генов, кодирующих серотониновые рецепторы (*HTR2C* и *HTR2A*). **Результаты.** Все испытуемые были разделены на три группы: с «хорошими» (52,8 % студентов), «удовлетворительными» (34,8 %) и «низкими» (12,4 %) регуляторно-адаптивными возможностями. Установлено, что в группе с «хорошими» регуляторно-адаптивными возможностями наиболее распространены следующие аллели и генотипы: для гена *TPH1* – аллель \*C, для гена *TPH2* – аллель \*G и генотип \*G/\*T, для гена *HTR2C* – аллель \*G и генотип \*G/\*G, для гена *HTR2A* – генотип \*A/\*G. Отмечены статистически значимые различия в частоте встречаемости гетерозиготного генотипа \*A/\*G по маркеру *G1438A* гена *HTR2A* между группами с «хорошими» и «удовлетворительными», а также с «хорошими» и «низкими» регуляторно-адаптивными возможностями. В обоих случаях у лиц с «хорошими» регуляторно-адаптивными возможностями преобладал гетерозиготный генотип \*A/\*G, тогда как гомозиготный генотип \*G/\*G встречался только в группе с «низкими» возможностями. Следовательно, у студентов-медиков, имеющих «хорошие» регуляторно-адаптивные возможности, были аллели и генотипы, обеспечивающие высокую чувствительность серотониновых рецепторов и достаточную активность ферментов его биосинтеза. Полученные данные показали существование зависимости регуляторно-адаптивных возможностей человека от полиморфизмов генов, участвующих как в биосинтезе серотонина, так и в его рецепции.

**Ключевые слова:** регуляторно-адаптивные возможности, индекс регуляторно-адаптивного статуса, проба сердечно-дыхательного синхронизма, серотонинергическая нейромедиаторная система, полиморфизм генов, студенты-медики.

**Ответственный за переписку:** Покровский Владимир Михайлович, адрес: 350063, г. Краснодар, ул. М. Седина, д. 4; e-mail: pokrovskyvm@gmail.com

**Для цитирования:** Кашина Ю.В., Покровский В.М., Чередник И.Л. Роль генов серотонинергической медиаторной системы в формировании регуляторно-адаптивных возможностей человека // Журн. мед.-биол. исследований. 2023. Т. 11, № 1. С. 23–33. DOI: 10.37482/2687-1491-Z126

Одним из методов, объективно оценивающих регуляторно-адаптивные возможности человека, является проба сердечно-дыхательного синхронизма. Используя параметры сердечно-дыхательного синхронизма, можно рассчитать количественный показатель – индекс регуляторно-адаптивного статуса (ИРАС) и определить качество функциональных возможностей организма [1]. Проба сердечно-дыхательного синхронизма применялась на здоровых и больных людях для оценки их функционального состояния [2–5]. Установлена связь между параметрами сердечно-дыхательного синхронизма и типом темперамента [6].

Согласно И.П. Павлову, основой деления на типы темперамента является выраженность трех свойств нервных процессов: силы, уравновешенности, подвижности [7]. На скорость нервных процессов (возбуждения и торможения) оказывает влияние активность нейромедиаторных систем головного мозга, в т. ч. серотонинергической.

Степень активности данной системы обусловлена генетическим полиморфизмом ее элементов (рецепторов, транспортеров, ферментов синтеза и деградации медиаторов) [8]. Стратегия поиска генов серотонинергической нейромедиаторной системы, ассоциированных с адаптацией и, соответственно, с особенностью соотношения нервных процессов (торможения и возбуждения), согласуется с мнением Р. Клонинджера и других исследователей о влиянии нейромедиаторных систем головного мозга на тип темперамента [9, 10]. Рядом работ продемонстрирована ассоциация нейротизма, экстраверсии, эмоциональности, тревожности, агрессивности, депрессии и т. д. с генами серотонинергической нейромедиаторной системы [11–14].

Исследование индивидуальных регуляторно-адаптивных возможностей студентов в процессе обучения в вузе побудило нас к поиску генов, влияющих на формирование личности, проявление психологических черт человека и особенностей познавательной деятельности. Согласно современным представлениям, гены,

предопределяющие активность нейромедиаторных систем, играют важную роль в психологическом статусе человека [15, 16]. Известны работы, в которых рассматривалась ассоциация определенных генотипов с такими психологическими проявлениями, как тревожность, импульсивность, поиск новизны, когнитивными функциями [17, 18]. Нам представилось интересным изучить взаимосвязь регуляторно-адаптивных возможностей студентов-медиков с полиморфизмами генов, регулирующих синтез серотонина (гены триптофангидроксилазы 1 и 2 – *TPH1* и *TPH2*), и генов серотониновых рецепторов (*HTR2C* и *HTR2A*).

**Материалы и методы.** Обследовали группу практически здоровых студентов (24 юноши и 65 девушек II курса в возрасте 18–20 лет) Кубанского государственного медицинского университета (КубГМУ) в конце годового обучения. Участниками исследования было подписано информированное согласие (на основе принципов Хельсинкской декларации).

Изучение регуляторно-адаптивного статуса студентов осуществляли посредством пробы сердечно-дыхательного синхронизма, предложенной В.М. Покровским, на сертифицированном приборе «ВНС-Микро» («Нейрософт», г. Иваново). При дыхании студентов в такт команде на мониторе в автоматическом частотном диапазоне через определенное время развивался сердечно-дыхательный синхронизм – на каждый дыхательный цикл сердце совершало сокращение. По полученным параметрам: диапазону синхронизации, длительности развития синхронизации на минимальной границе диапазона – рассчитывали ИРАС, по которому оценивали регуляторно-адаптивные возможности студентов-медиков [2].

Молекулярно-генетический анализ проводили путем выделения ДНК из периферической крови стандартным методом фенольно-хлороформной экстракции. Амплификацию изучаемых локусов осуществляли методом полимеразной цепной реакции синтеза ДНК на амплификаторе «Терцик» («ДНК-Технология», Москва). Разделение продуктов

амплификации и рестрикции проводили в вертикальных пластинах с 7 %-м полиакриламидным гелем [19].

Полученные в работе числовые данные ввиду нормального распределения обрабатывали параметрическими методами статистики с помощью пакетов прикладных программ MS Excel 98, Microsoft Excel 2016, Statistica (v. 10), ANOVA (v. 13.0). Расчеты частот генотипов и аллелей проводили с применением формулы Харди–Вайнберга. Использовали таблицы сопряженности  $2 \times 2$  (критерий  $\chi^2$  Пирсона с поправкой Йейтса). Для выявления ассоциации регуляторно-адаптивных возможностей обследуемых с полиморфизмом генов применяли однофакторный дисперсионный анализ. Для сравнения номинальных данных использовали критерий  $\chi^2$  Пирсона. Критическим уровнем значимости считали  $p < 0,05$ . Данные представляли в виде среднего арифметического и ошибки среднего ( $M \pm m$ ).

**Результаты.** У всех участников исследования при проведении пробы был получен феномен сердечно-дыхательного синхронизма. На основе значений ИРАС, рассчитанных по параметрам сердечно-дыхательного синхронизма, были определены регуляторно-адаптивные возможности студентов: «хорошие»,

«удовлетворительные» и «низкие» (табл. 1). Доля студентов-медиков, имеющих «хорошие» регуляторно-адаптивные возможности, составила 52,8 %, «удовлетворительные» – 34,8 %, «низкие» – 12,4 %.

**Анализ полиморфных вариантов генов *TRH1 (A218C)* и *TRH2 (G703T)*, участвующих в биосинтезе серотонина.** Синтез серотонина осуществляется с помощью специального фермента – триптофангидроксилазы, образование которой определяется индивидуальным геномом. Речь идет о паре генов – *TRH1* и *TRH2*, выполняющих функцию кодировки различных конфигураций упомянутого фермента. Методом молекулярно-генетического анализа у обследуемых студентов выявлено два аллеля (\**A* и \**C*) и три генотипа (\**A/A*, \**A/C*, \**C/C*) полиморфного локуса *A218C* гена *TRH1*. При попарном сравнении частот генотипов между группами с «хорошими» и «удовлетворительными», «хорошими» и «низкими», «удовлетворительными» и «низкими» регуляторно-адаптивными возможностями статистически значимого различия выявлено не было. Между группами с «низкими» и «хорошими» регуляторно-адаптивными возможностями установлено статистически значимое различие в распределении аллелей: в группе с «низкими»

Таблица 1

**ПАРАМЕТРЫ СЕРДЕЧНО-ДЫХАТЕЛЬНОГО СИНХРОНИЗМА  
У СТУДЕНТОВ КУБГМУ С РАЗНЫМИ РЕГУЛЯТОРНО-АДАПТИВНЫМИ ВОЗМОЖНОСТЯМИ,  $M \pm m$   
CARDIO-RESPIRATORY SYNCHRONISM PARAMETERS  
IN STUDENTS OF KUBAN STATE MEDICAL UNIVERSITY  
WITH DIFFERENT REGULATORY AND ADAPTIVE CAPABILITIES,  $M \pm m$**

Регуляторно-адаптивные возможности	ДС, крц/мин	ДлР <sub>мин.гр</sub> <sup>*</sup> кц	ИРАС
Хорошие ( $n = 47$ )	10,8±0,2	17,3±0,2	62,4±1,8
Удовлетворительные ( $n = 31$ )	7,1±0,1*	24,3±0,3*	29,2±0,8*
Низкие ( $n = 11$ )	5,3±0,2**	27,6±0,8**	19,2±1,3**

*Примечание.* Сокращения: ДС – диапазон синхронизации в кардиореспираторных циклах (крц) в минуту; ДлР<sub>мин.гр</sub> – длительность развития синхронизации на минимальной границе диапазона в кардиоциклах (кц); ИРАС – индекс регуляторно-адаптивного статуса. Установлены статистически значимые отличия ( $p < 0,001$ ): \* – от группы с «хорошими» регуляторно-адаптивными возможностями; \*\* – от группы с «удовлетворительными» регуляторно-адаптивными возможностями.

регуляторно-адаптивными возможностями преобладал аллель \*A, в группе с «хорошими» – аллель \*C (табл. 2).

Данный факт показывает, что наличие аллеля \*C предопределяет «хорошие» регуляторно-адаптивные возможности, а наличие аллеля \*A – «низкие».

нормальной скоростью синтеза серотонина, а «низкие» – с увеличением скорости биосинтеза серотонина через повышение синтеза фермента триптофангидроксилазы.

При анализе полиморфного локуса G703T гена TRH2 в исследованной выборке студентов выявлено два аллеля (\*G и \*T) и два генотипа

Таблица 2

**РАСПРЕДЕЛЕНИЕ ГЕНОТИПОВ И АЛЛЕЛЕЙ МАРКЕРА A218C ГЕНА TRH1  
У СТУДЕНТОВ КубГМУ С РАЗНЫМИ РЕГУЛЯТОРНО-АДАПТИВНЫМИ ВОЗМОЖНОСТЯМИ, M±m  
DISTRIBUTION OF GENOTYPES AND ALLELES OF THE A218C MARKER OF THE TRH1 GENE  
IN STUDENTS OF KUBAN STATE MEDICAL UNIVERSITY  
WITH DIFFERENT REGULATORY AND ADAPTIVE CAPABILITIES, M±m**

Регуляторно-адаптивные возможности	Частота генотипов, %			Частота аллелей, %	
	*A/*A	*A/*C	*C/*C	*A	*C
Хорошие	0	34,0±1,0	66,0±1,0	17,0±1,0 <sup>#</sup>	83,0±1,0 <sup>^</sup>
Удовлетворительные	19,0±1,0	19,0±1,0	62,0±2,0	29,5±1,3	70,5±1,5
Низкие	64,0±5,0	18,0±4,0	18,0±4,0	73,0±4,5 <sup>#</sup>	27,0±3,7 <sup>^</sup>

Примечание. Установлены статистически значимые различия между группами с «низкими» и «хорошими» регуляторно-адаптивными возможностями ( $p = 0,0361$ ): <sup>#</sup> – по частоте аллеля \*A; <sup>^</sup> – по частоте аллеля \*C.

Согласно литературным данным, полиморфизм A218C гена TRH1 связан с изменением его экспрессии: аллель \*A предопределяет повышенный синтез фермента триптофангидроксилазы, что приводит к увеличению скорости биосинтеза серотонина, а аллель \*C – нормальную скорость его синтеза [11]. Следовательно, «хорошие» регуляторно-адаптивные возможности ассоциируются с

(\*G/\*T, \*T/\*T). Гомозиготный генотип \*G/\*G в анализируемой группе не обнаружен, что, возможно, объясняется ее малочисленностью.

Между группами студентов с «хорошими» и «удовлетворительными» регуляторно-адаптивными возможностями при попарном сравнении частот генотипов и аллелей статистически значимого различия не выявлено (табл. 3).

Таблица 3

**РАСПРЕДЕЛЕНИЕ ГЕНОТИПОВ И АЛЛЕЛЕЙ МАРКЕРА G703T ГЕНА TRH2  
У СТУДЕНТОВ КубГМУ С РАЗНЫМИ РЕГУЛЯТОРНО-АДАПТИВНЫМИ ВОЗМОЖНОСТЯМИ, M±m  
DISTRIBUTION OF GENOTYPES AND ALLELES OF THE G703T MARKER OF THE TRH2 GENE  
IN STUDENTS OF KUBAN STATE MEDICAL UNIVERSITY  
WITH DIFFERENT REGULATORY AND ADAPTIVE CAPABILITIES, M±m**

Регуляторно-адаптивные возможности	Частота генотипов, %		Частота аллелей, %	
	*G/*T	*T/*T	*G	*T
Хорошие	100,0±0,0 <sup>*</sup>	0	66,0±1,0 <sup>#</sup>	34,0±1,0 <sup>^</sup>
Удовлетворительные	74,0±1,0	26,0±1,0	58,0±2,0	42,0±2,0
Низкие	0 <sup>*</sup>	100,0±0,0	36,0±5,0 <sup>#</sup>	64,0±5,0 <sup>^</sup>

Примечание. Установлены статистически значимые различия между группами с «низкими» и «хорошими» регуляторно-адаптивными возможностями: <sup>\*</sup> – по частоте генотипа \*G/\*T ( $p = 0,0058$ ); <sup>#</sup> – по частоте аллеля \*G ( $p = 0,0166$ ); <sup>^</sup> – по частоте аллеля \*T ( $p = 0,0166$ ).

При попарном сравнении частот генотипов и аллелей между группами с «удовлетворительными» и «низкими» регуляторно-адаптивными возможностями статистически значимого различия не установлено. Между группами с «хорошими» и «низкими» регуляторно-адаптивными возможностями было выявлено статистически значимое различие в распределении аллелей: в группе с «хорошими» регуляторно-адаптивными возможностями наблюдалось статистически значимое повышение частоты аллеля \*G, а в группе с «низкими» – аллеля \*T. В группе с «низкими» регуляторно-адаптивными возможностями определялся только гомозиготный генотип \*T/\*T, в отличие от группы с «хорошими» регуляторно-адаптивными возможностями, для которой характерен только гетерозиготный генотип \*G/\*T.

Ген *TPH2* кодирует фермент, регулирующий (ингибирующий) синтез серотонина. Известно, что исследуемый полиморфизм в гене *TPH2* связан с активностью гена: аллель \*G соответствует нормальной его транскрипции, аллель \*T – снижению транскрипции и повышению синтеза серотонина. Таким образом, «хорошие» регуляторно-адаптивные возможности ассоциируются с нормальной транскрипцией гена *TPH2* и, следовательно, достаточным уровнем биосинтеза серотонина.

**Анализ полиморфных вариантов генов рецепторов серотонина *HTR2C (G68C)* и *HTR2A (G1438A)*.** Определенный интерес представляют гены, кодирующие рецепторы к серотонину, содержащиеся в мозговых структурах, связанных с эмоциональным поведением и когнитивной функцией (гиппокампе, передней коре). Н. Wang et al., используя молекулярно-генетический анализ полиморфных вариантов в генах рецепторов серотонина, исследовали полиморфизмы генов *5HTR2C* и *5HTR2A* [20]. Самый изученный полиморфизм гена *5HTR2C* – *G68C* – локализован на большом плече X-хромосомы. В данном полиморфизме в 68-м нуклеotide гуанин заменен на цитозин, что заменяет цистеин на серин в аминокислотной последовательности белка. Такая мутация приводит к изменению конформации рецептора, что снижает его чувствительность к молекулам серотонина. Полиморфный локус *G68C* гена *HTR2C* имеет два аллеля (\*G и \*C) и три генотипа (\*G/\*G, \*G/\*C, \*C/\*C) (табл. 4).

Между группами с «хорошими» и «низкими» регуляторно-адаптивными возможностями различия в частотах аллелей и генотипов по маркеру *G68C* гена *HTR2C* являются статистически значимыми. Установлено, что в группе с «хорошими» регуляторно-адаптивными возможностями статистически значимо по-

Таблица 4

**РАСПРЕДЕЛЕНИЕ ГЕНОТИПОВ И АЛЛЕЛЕЙ МАРКЕРА *G68C* ГЕНА *HTR2C* У СТУДЕНТОВ КубГМУ С РАЗНЫМИ РЕГУЛЯТОРНО-АДАПТИВНЫМИ ВОЗМОЖНОСТЯМИ,  $M \pm m$**   
**DISTRIBUTION OF GENOTYPES AND ALLELES OF THE *G68C* MARKER OF THE *HTR2C* GENE IN STUDENTS OF KUBAN STATE MEDICAL UNIVERSITY WITH DIFFERENT REGULATORY AND ADAPTIVE CAPABILITIES,  $M \pm m$**

Регуляторно-адаптивные возможности	Частота генотипов, %			Частота аллелей, %	
	*G/*G	*G/*C	*C/*C	*G	*C
Хорошие	89,0±1,0*	11,0±1,0	0	94,0±1,0#	6,0±1,0^
Удовлетворительные	74,0±1,0	26,0±1,0	0	87,0±1,0	13,0±1,0
Низкие	28,0±4,0*	36,0±5,0	36,0±5,0	45,0±5,0#	55,0±5,0^

*Примечание.* Установлены статистически значимые различия между группами с «низкими» и «хорошими» регуляторно-адаптивными возможностями: \* – по частоте генотипа \*G/\*G ( $p = 0,0121$ ); # – по частоте аллеля \*G ( $p = 0,0504$ ); ^ – по частоте аллеля \*C ( $p = 0,0504$ ).

вышается частота аллеля \*G и гомозиготного по данному аллелю генотипа \*G/\*G, тогда как в группе с «низкими» статистически значимо выше частота аллеля \*C.

Известно, что аллель \*G – это высокоактивный аллель гена, обеспечивающий синтез высокочувствительных к серотонину рецепторов и активную серотонинергическую передачу. Аллель \*C – низкоактивный аллель, у гомозигот \*C/\*C чувствительность рецепторов к серотонину снижена в 2 раза [12]. Таким образом,

Исследуемый нами полиморфизм *G1438A* расположен в промоторной области гена и влияет на его экспрессию, а следовательно, на плотность рецептора [14]. Известно, что аллель \*A – высокоактивный, обеспечивает чувствительность рецепторов к серотонину. Аллель \*G – мутантный, обеспечивает снижение количества рецепторов серотонина на постсинаптической мембране. Полиморфный локус *G1438A* гена *HTR2A* имеет два аллеля (\*A и \*G) и три генотипа (\*A/\*A, \*A/\*G, \*G/\*G) (табл. 5).

Таблица 5

**РАСПРЕДЕЛЕНИЕ ГЕНОТИПОВ И АЛЛЕЛЕЙ МАРКЕРА *G1438A* ГЕНА *HTR2A* У СТУДЕНТОВ КубГМУ С РАЗНЫМИ РЕГУЛЯТОРНО-АДАПТИВНЫМИ ВОЗМОЖНОСТЯМИ,  $M \pm m$**   
**DISTRIBUTION OF GENOTYPES AND ALLELES OF THE *G1438A* MARKER OF THE *HTR2A* GENE IN STUDENTS OF KUBAN STATE MEDICAL UNIVERSITY WITH DIFFERENT REGULATORY AND ADAPTIVE CAPABILITIES,  $M \pm m$**

Регуляторно-адаптивные возможности	Частота генотипов, %			Частота аллелей, %	
	*A/*A	*A/*G	*G/*G	*A	*G
Хорошие	21,0±1,0	79,0±1,0 <sup>Δ</sup>	0	62,0±1,0	38,0±1,0
Удовлетворительные	32,0±2,0	68,0±2,0*	0	68,0±2,0	32,0±2,0
Низкие	0	45,0±5,0 <sup>Δ</sup>	55,0±5,0	64,0±5,0	36,0±5,0

*Примечание.* Установлены статистически значимые различия по частоте генотипа \*A/\*G: \* – между группами с «хорошими» и «удовлетворительными» регуляторно-адаптивными возможностями ( $p = 0,0506$ ); <sup>Δ</sup> – между группами с «хорошими» и «низкими» регуляторно-адаптивными возможностями ( $p = 0,0029$ ).

одним из генетических факторов, обуславливающих «хорошие» регуляторно-адаптивные возможности, является высокая чувствительность рецепторов к серотонину и активная серотонинергическая передача. «Низкие» регуляторно-адаптивные возможности, по-видимому, обусловлены уменьшением чувствительности серотониновых рецепторов, что ведет к низкой активности нейрональной передачи.

Рецепторы серотонина *HTR2A* расположены преимущественно на серотонин-чувствительных постсинаптических нейронах в коре головного мозга. Ген рецептора серотонина *HTR2A* находится на длинном плече 13-й хромосомы в области q14-q21 и является одним из основных генов, определяющих эффективность работы серотонинергической нейромедиаторной си-

Отмечены статистически значимые различия в частоте гетерозиготного генотипа \*A/\*G между группами с «хорошими» и «удовлетворительными», а также с «хорошими» и «низкими» регуляторно-адаптивными возможностями. В обоих случаях у лиц с «хорошими» возможностями гетерозиготный генотип \*A/\*G преобладал. Интересно отметить, что гомозиготный генотип \*G/\*G встречался только в группе с «низкими» регуляторно-адаптивными возможностями. Согласно литературным данным [21], аллель \*A обеспечивает высокую активность серотониновой передачи, а полученные нами данные свидетельствуют о связи активной серотониновой рецепции с «хорошими» регуляторно-адаптивными возможностями.

**Обсуждение.** Представленные результаты о распределении аллелей и генотипов полиморфных маркеров генов, продукты которых вовлечены в серотонинергическую передачу, в группах лиц с различным уровнем регуляторно-адаптивных возможностей организма подтверждают взаимосвязь ИРАС с полиморфизмом генов серотонинергической нейромедиаторной системы. С «хорошими» регуляторно-адаптивными возможностями, согласно результатам данного исследования, ассоциированы: низкоактивный аллель \*С гена фермента триптофангидроксилазы 1 *TPH1*, высокоактивный аллель \*G и гетерозиготный по данному аллелю генотип \*G/\*T гена фермента триптофангидроксилазы 2 *TPH2*, высокоактивный аллель \*G и генотип \*G/\*G гена рецептора серотонина *HTR2C* и гетерозиготный генотип \*A/\*G гена рецептора серотонина *HTR2A*. «Низкие» регуляторно-адаптивные возможности ассоциированы с низкоактивными аллелями \*T гена фермента триптофангидроксилазы 2 *TPH2* и \*С гена рецептора серотонина *HTR2C*, а также с высокоактивным аллелем \*А гена фермента триптофангидроксилазы 1 *TPH1*.

Следовательно, «хорошие» регуляторно-адаптивные возможности организма обусловлены высокой активностью серотонинергической нейромедиаторной системы на уровне рецепторного звена (рецепторы серотонина типа 2С и 2А) и сниженной активностью биосинтетического звена (ферменты триптофангидроксилаза 1 и 2). В свою очередь, «низкие» регуляторно-адаптивные возможности определяются низкой активностью рецепции серотонина и повышенной скоростью биосинтеза данного нейромедиатора.

Уровень регуляторно-адаптивных возможностей человека обусловлен генетическим механизмом, определяющим, в числе прочего, активностью серотонинергической нейромедиаторной системы, которая связана с полиморфными маркерами как генов *TPH1* и *TPH2*, кодирующих разные формы триптофангидроксилазы, участву-

ющей в биосинтезе серотонина, так и генов рецепторов серотонина *HTR2C* и *HTR2A* [15].

Выявленная в работе взаимосвязь ИРАС и генов, кодирующих синтез и рецепцию серотонина, помогает приблизиться к раскрытию механизмов адаптации, связанных с модулирующим действием серотонинергической нейромедиаторной системы на регуляторно-адаптивные возможности. ИРАС отражает степень синхронизации сердечно-сосудистого и дыхательного центров, влияющих на функциональную активность и обеспечение энергетическим потенциалом нейронов и синаптических контактов, имеющих высокую чувствительность к кислороду.

Серотонин воздействует на активность метаболических процессов, синтеза белков и ферментов в нервных клетках, что определяет длительность реверберации возбуждения, умственную работоспособность и, в свою очередь, направлено на поддержание механизмов формирования условных рефлексов и долговременных механизмов памяти. Серотонинергические нейроны и рецепторы к серотонину распространены в областях головного мозга, отвечающих за познание, когнитивные функции, восприятие информации, память, программирование будущего действия (гиппокамп, лимбическая система, фронтальная область коры), т. е. процессы, которые лежат в основе адаптации к обучению [21].

Таким образом, можно сделать вывод о ведущей роли серотонинергической нейромедиаторной системы в формировании регуляторно-адаптивных возможностей человека. Информация о распределении аллелей и генотипов полиморфных маркеров генов, продукты которых вовлечены в серотонинергическую передачу, в группах лиц с различным уровнем регуляторно-адаптивных возможностей организма подтверждает взаимосвязь серотонинергической нейромедиаторной системы с показателями ИРАС.

**Конфликт интересов.** Авторы заявляют об отсутствии конфликта интересов.

## Список литературы

1. Pokrovskii V.M., Polischuk L.V. Cardiorespiratory Synchronism in Estimation of Regulatory and Adaptive Organism Status // J. Integr. Neurosci. 2016. Vol. 15, № 1. P. 19–35. DOI: [10.1142/S0219635216500060](https://doi.org/10.1142/S0219635216500060)
2. Полищук С.В., Полищук Л.В. Стрессоустойчивость студентов к экзаменационному стрессу // Материалы XXIII съезда Физиологического общества им. И.П. Павлова (г. Воронеж, 18–22 сентября 2017 г.). Воронеж: Истоки, 2017. С. 1480–1481.
3. Алуханян Л.О., Абушкевич В.Г., Полищук С.В., Сербян А.О., Заболотских Н.В. Влияние болевого синдрома при периодонтите на адаптивные возможности организма человека // Рос. журн. боли. 2021. Т. 19, № 4. С. 5–9. DOI: [10.17116/pain2021190415](https://doi.org/10.17116/pain2021190415)
4. Покровский В.М., Елисеева Л.Н., Самородская Н.А. Иерархическая организация системы регуляции артериального давления в организме человека // Патол. физиология и эксперим. терапия. 2021. Т. 65, № 3. С. 26–33. DOI: [10.25557/0031-2991.2021.03.26-33](https://doi.org/10.25557/0031-2991.2021.03.26-33)
5. Полищук В.В., Полищук С.В. Совершенствование метода количественной оценки регуляторно-адаптивных возможностей организма – путь к объективной характеристике процесса адаптации // Кубан. науч. мед. вестн. 2015. № 2(151). С. 114–116.
6. Полищук С.В. Особенности формирования сердечно-дыхательного синхронизма на звуковой и световой раздражители в зависимости от типологических особенностей личности // Кубан. науч. мед. вестн. 2006. № 9(90). С. 42–45.
7. Павлов И.П. Физиологическое учение о типах нервной системы, темпераментах // Полн. собр. соч. Изд. 2-е, доп. Т. 3, кн. 2. М.; Л.: Изд-во Акад. наук СССР, 1951. С. 77–88.
8. Ливанова И.А., Гумерова О.В. Связь серотониновой системы со свойствами нервных процессов // Вестн. Башкир. гос. пед. ун-та им. М. Акмуллы. 2020. № 2(55). С. 25–27.
9. Samochowiec J., Rybakowski F., Czerski P., Zakrzewska M., Stepień G., Pelka-Wysiecka J., Horodnicki J., Rybakowski J.K., Hauser J. Polymorphisms in the Dopamine, Serotonin, and Norepinephrine Transporter Genes and Their Relationship to Temperamental Dimensions Measured by the Temperament and Character Inventory in Healthy Volunteers // Neuropsychobiology. 2001. Vol. 43, № 4. P. 248–253. DOI: [10.1159/000054898](https://doi.org/10.1159/000054898)
10. Конарева И.Н. Исследование черт личности в психогенетике: факты и гипотезы // Уч. зап. Крым. федер. ун-та им. В.И. Вернадского. Биология. Химия. 2017. Т. 3(69), № 4. С. 127–137.
11. Roiser J.P., Levy J., Fromm S.J., Goldman D., Hodgkinson C.A., Hasler G., Sahakian B.J., Drevets W.C. Serotonin Transporter Genotype Differentially Modulates Neural Responses to Emotional Words Following Tryptophan Depletion in Patients Recovered from Depression and Healthy Volunteers // J. Psychopharmacol. 2012. Vol. 26, № 11. P. 1434–1442. DOI: [10.1177/0269881112442789](https://doi.org/10.1177/0269881112442789)
12. Вавилова Е.А., Солодкая Е.В., Логинов И.П. Роль полиморфизмов генов серотонинергической системы в патогенезе депрессий и суицидального поведения (аналитический обзор) // Дальневост. мед. журн. 2020. № 4. С. 78–84. DOI: [10.35177/1994-5191-2020-4-78-84](https://doi.org/10.35177/1994-5191-2020-4-78-84)
13. Жур К.В., Моссэ И.Б., Кильчевский А.В., Кухтинская Л.В., Чарыкова И.А. Ассоциация ряда полиморфизмов генов нейромедиаторных систем с психофизиологическими характеристиками спортсменов // Молекуляр. и приклад. генетика. 2019. Т. 26. С. 136–144.
14. Платонкина Т.В., Боговин Л.В., Наумов Д.Е., Овсянкин А.И. Генетические исследования депрессивных расстройств: обзор литературы // Бюл. физиологии и патологии дыхания. 2018. № 68. С. 96–106. DOI: [10.12737/article\\_5b19ee7411be17.38016141](https://doi.org/10.12737/article_5b19ee7411be17.38016141)
15. Ермаков П.Н., Воробьева Е.В., Ковш Е.М., Столетний А.С. Особенности вызванной активности мозга при анализе изображений эмоциогенного характера у носителей полиморфных вариантов генов BDNF и HTR2A // Эксперим. психология. 2017. Т. 10, № 3. С. 65–85. DOI: [10.17759/exppsy.2017100305](https://doi.org/10.17759/exppsy.2017100305)
16. Шепелевич Н.В., Маринич В.В., Лемешевская С.Н., Лебедь Т.Л. Комплексная оценка психологического состояния спортсменов // Здоровье для всех. 2018. № 1. С. 3–10. URL: <https://ojs.polesu.by/ZdV/article/view/1017/918> (дата обращения: 05.06.2022).

17. Golimbet V.E., Garakh Z.V., Korovaitseva G.I., Lezheiko T.V., Zaitseva Yu.S., Gurovich I.Ya., Shmukler A.B., Rodionov G.I., Strelets V.B. Association of the Brain-Derived Neurotrophic Factor and Serotonin Transporter Genes with Parameters of the Early Components of Event-Related Potentials on Passive Word Perception // *Neurosci. Behav. Physiol.* 2017. Vol. 47, № 9. P. 1140–1146. DOI: [10.1007/s11055-017-0521-0](https://doi.org/10.1007/s11055-017-0521-0)
18. Kambeitz J., Howes O.D. Consistent Biological Findings in Major Depression: Results from Serotonin Transporter Meta-Analyses // *J. Affect. Disord.* 2016. Vol. 199. P. 171. DOI: [10.1016/j.jad.2016.04.043](https://doi.org/10.1016/j.jad.2016.04.043)
19. Mathew C.G. The Isolation of High Molecular Weight Eukaryotic DNA // *Nucleic Acids. Methods in Molecular Biology* / ed. by J.M. Walker. Vol. 2. Humana Press, 1984. P. 31–34.
20. Wang H., Hu L., Liu C., Su Z., Wang L., Pan G., Guo Y., He J. 5-HT<sub>2</sub> Receptors Mediate Functional Modulation of GABA<sub>A</sub> Receptors and Inhibitory Synaptic Transmissions in Human iPS-Derived Neurons // *Sci. Rep.* 2016. № 6. Art. № 20033. DOI: [10.1038/srep20033](https://doi.org/10.1038/srep20033)
21. Tommasi M., Sergi M.R., Konstantinidou F., Franzago M., Pesce M., Fratta I., Grilli A., Stuppia L., Picconi L., Saggino A., Gatta V. Association of COMT, BDNF and 5-HTT Functional Polymorphisms with Personality Characteristics // *Front. Biosci. (Landmark Ed.)*. 2021. Vol. 26, № 11. P. 1064–1074. DOI: [10.52586/5009](https://doi.org/10.52586/5009)

## References

1. Pokrovskii V.M., Polishchuk L.V. Cardiorespiratory Synchronism in Estimation of Regulatory and Adaptive Organism Status. *J. Integr. Neurosci.*, 2016, vol. 15, no. 1, pp. 19–35. DOI: [10.1142/S0219635216500060](https://doi.org/10.1142/S0219635216500060)
2. Polishchuk S.V., Polishchuk L.V. Stressoustoychivost' studentov k ekzamenatsionnomu stressu [Students' Resistance to Exam Stress]. *Materialy XXIII s'ezda Fiziologicheskogo obshchestva im. I.P. Pavlova* [Proceedings of the 23rd Congress of I.P. Pavlov Physiological Society]. Voronezh, 2017, pp. 1480–1481.
3. Alukhanyan L.O., Abushkevich V.G., Polishchuk S.V., Serobyanyan A.O., Zabolotskikh N.V. Influence of Pain Syndrome Following Periodontitis on the Human Body Adaptive Capacity. *Rossiyskiy zhurnal boli*, 2021, vol. 19, no. 4, pp. 5–9 (in Russ.). DOI: [10.17116/pain2021190415](https://doi.org/10.17116/pain2021190415)
4. Pokrovsky V.M., Eliseeva L.N., Samorodskaya N.A. Hierarchical Organization of the Blood Pressure Regulation System in the Human Body. *Patologicheskaya fiziologiya i eksperimental'naya terapiya*, 2021, vol. 65, no. 3, pp. 26–33 (in Russ.). DOI: [10.25557/0031-2991.2021.03.26-33](https://doi.org/10.25557/0031-2991.2021.03.26-33)
5. Polishchuk V.V., Polishchuk S.V. Sovershenstvovanie metoda kolichestvennoy otsenki regulatorno-adaptivnykh vozmozhnostey organizma – put' k ob'ektivnoy kharakteristike protsessa adaptatsii [Perfection of the Method of the Quantitative Estimation of the Regulatory and Adaptive Capacities of the Organism as the Way to the Objective Characteristic of the Adaptation Process]. *Kubanskiy nauchnyy meditsinskiy vestnik*, 2015, no. 2, pp. 114–116.
6. Polishchuk S.V. Osobennosti formirovaniya serdechno-dykhatel'nogo sinkhronizma na zvukovoy i svetovoy razdrzhiteli v zavisimosti ot tipologicheskikh osobennostey lichnosti [Features of Cardiorespiratory Synchronism Formation on Sound and Light Stimulus Depending on Person Typological Features]. *Kubanskiy nauchnyy meditsinskiy vestnik*, 2006, no. 9, pp. 42–45.
7. Pavlov I.P. Fiziologicheskoe uchenie o tipakh nervnoy sistemy, temperamentakh [Physiological Doctrine of Nervous System Types and Temperaments]. *Polnoe sobranie sochineniy* [Complete Works]. Vol. 3, book 2. Moscow, 1951, pp. 77–88.
8. Livanova I.A., Gumerova O.V. Svyaz' serotoninovoy sistemy so svoystvami nervnykh protsessov [Relationship Between the Serotonin System and the Nervous Processes]. *Vestnik Bashkirskogo gosudarstvennogo pedagogicheskogo universiteta im. M. Akmully*, 2020, no. 2, pp. 25–27.
9. Samochowiec J., Rybakowski F., Czerski P., Zakrzewska M., Stepień G., Pełka-Wysiecka J., Horodnicki J., Rybakowski J.K., Hauser J. Polymorphisms in the Dopamine, Serotonin, and Norepinephrine Transporter Genes and Their Relationship to Temperamental Dimensions Measured by the Temperament and Character Inventory in Healthy Volunteers. *Neuropsychobiology*, 2001, vol. 43, no. 4, pp. 248–253. DOI: [10.1159/000054898](https://doi.org/10.1159/000054898)
10. Konareva I.N. Issledovanie chert lichnosti v psikhogenetike: fakty i gipotezy [Research of Personality Traits in Psychogenetics: Facts and Hypotheses]. *Uchenye zapiski Krymskogo federal'nogo universiteta im. V.I. Vernadskogo. Biologiya. Khimiya*, 2017, vol. 3, no. 4, pp. 127–137.

11. Roiser J.P., Levy J., Fromm S.J., Goldman D., Hodgkinson C.A., Hasler G., Sahakian B.J., Drevets W.C. Serotonin Transporter Genotype Differentially Modulates Neural Responses to Emotional Words Following Tryptophan Depletion in Patients Recovered from Depression and Healthy Volunteers. *J. Psychopharmacol.*, 2012, vol. 26, no. 11, pp. 1434–1442. DOI: [10.1177/0269881112442789](https://doi.org/10.1177/0269881112442789)
12. Vavilova E.A., Solodkaya E.V., Loginov I.P. Rol' polimorfizmov genov serotoninergicheskoy sistemy v patogeneze depressiy i suitsidal'nogo povedeniya (analiticheskiy obzor) [The Role of Polymorphisms of the Serotonergic Genes in the Pathogenesis of Depression and Suicidal Behavior (Analytical Review)]. *Dal'nevostochnyy meditsinskiy zhurnal*, 2020, no. 4, pp. 78–84. DOI: [10.35177/1994-5191-2020-4-78-84](https://doi.org/10.35177/1994-5191-2020-4-78-84)
13. Zhur K.V., Mosse I.B., Kil'chevskiy A.V., Kukhtinskaya L.V., Charykova I.A. Assotsiatsiya ryada polimorfizmov genov neyromediatornykh sistem s psikhofiziologicheskimi kharakteristikami sportsmenov [Associations of Polymorphic Variants of a Number of Neurotransmitter System Genes with Athlete Psychophysiological Characteristics]. *Molekulyarnaya i prikladnaya genetika*, 2019, vol. 26, pp. 136–144.
14. Platonkina T.V., Bogovin L.V., Naumov D.E., Ovsyankin A.I. Geneticheskie issledovaniya depressivnykh rasstroystv: obzor literatury [Genetic Researches of Depressive Disorders: Literature Review]. *Byulleten' fiziologii i patologii dykhaniya*, 2018, no. 68, pp. 96–106. DOI: [10.12737/article\\_5b19ee7411be17.38016141](https://doi.org/10.12737/article_5b19ee7411be17.38016141)
15. Ermakov P.N., Vorobyeva E.V., Kovsh E.M., Stoletniy A.S. Features of Induced Brain Activity During the Analysis of Emotional Images of Carriers of Polymorphic Variants of Genes BDNF and HTR2A. *Ekspertimetal'naya psikhologiya*, 2017, vol. 10, no. 3, pp. 65–85 (in Russ.). DOI: [10.17759/exppsy.2017100305](https://doi.org/10.17759/exppsy.2017100305)
16. Shepelevich N.V., Marinich V.V., Lemeshevskaya S.N., Lebed' T.L. Kompleksnaya otsenka psikhologicheskogo sostoyaniya sportsmenov [Comprehensive Assessment of the Psychological Status of Athletes]. *Zdorov'e dlya vsekh*, 2018, no. 1, pp. 3–10. Available at: <https://ojs.polessu.by/ZdV/article/view/1017/918> (accessed: 5 June 2022).
17. Golimbet V.E., Garakh Z.V., Korovaitseva G.I., Lezheiko T.V., Zaitseva Yu.S., Gurovich I.Ya., Shmukler A.B., Rodionov G.I., Strelets V.B. Association of the Brain-Derived Neurotrophic Factor and Serotonin Transporter Genes with Parameters of the Early Components of Event-Related Potentials on Passive Word Perception. *Neurosci. Behav. Physiol.*, 2017, vol. 47, no. 9, pp. 1140–1146. DOI: [10.1007/s11055-017-0521-0](https://doi.org/10.1007/s11055-017-0521-0)
18. Kambeitz J., Howes O.D. Consistent Biological Findings in Major Depression: Results from Serotonin Transporter Meta-Analyses. *J. Affect. Disord.*, 2016, vol. 199, p. 171. DOI: [10.1016/j.jad.2016.04.043](https://doi.org/10.1016/j.jad.2016.04.043)
19. Mathew C.G. The Isolation of High Molecular Weight Eukaryotic DNA. Walker J.M. (ed.). *Nucleic Acids. Methods in Molecular Biology*. Vol. 2. Humana Press, 1984, pp. 31–34.
20. Wang H., Hu L., Liu C., Su Z., Wang L., Pan G., Guo Y., He J. 5-HT<sub>2</sub> Receptors Mediate Functional Modulation of GABA<sub>A</sub> Receptors and Inhibitory Synaptic Transmissions in Human iPSC-Derived Neurons. *Sci. Rep.*, 2016, no. 6. Art. no. 20033. DOI: [10.1038/srep20033](https://doi.org/10.1038/srep20033)
21. Tommasi M., Sergi M.R., Konstantinidou F., Franzago M., Pesce M., Fratta I., Grilli A., Stuppia L., Picconi L., Saggino A., Gatta V. Association of COMT, BDNF and 5-HTT Functional Polymorphisms with Personality Characteristics. *Front. Biosci. (Landmark Ed.)*, 2021, vol. 26, no. 11, pp. 1064–1074. DOI: [10.52586/5009](https://doi.org/10.52586/5009)

DOI: 10.37482/2687-1491-Z126

*Yuliya V. Kashina*\* ORCID: <https://orcid.org/0000-0002-3997-5601>  
*Vladimir M. Pokrovskiy*\* ORCID: <https://orcid.org/0000-0002-3971-7848>  
*Irina L. Cherednik*\* ORCID: <https://orcid.org/0000-0002-2988-954X>

\*Kuban State Medical University  
(Krasnodar, Russian Federation)

## THE ROLE OF SEROTONINERGIC MEDIATOR SYSTEM GENES IN THE FORMATION OF HUMAN REGULATORY AND ADAPTIVE CAPABILITIES

The **purpose** of this article was to establish the role of polymorphisms of genes regulating serotonin metabolism in the formation of human regulatory and adaptive capabilities. **Materials and methods.** The research involved 89 students of Kuban State Medical University. Their adaptation level was

assessed at the end of the academic year according to the index of regulatory and adaptive status (IRAS) using the cardiorespiratory synchronism test (V.M. Pokrovskiy) on the VNS-Mikro device (Neurosoft, Russia). In addition, a molecular genetic analysis was performed (by DNA isolation from the peripheral blood using the standard phenol–chloroform extraction method) to identify polymorphisms of genes involved in serotonin biosynthesis (tryptophan hydroxylase genes *TPH1* and *TPH2*) and genes encoding serotonin receptors (*HTR2C* and *HTR2A*). **Results.** The subjects were divided into three groups: with high (52.8 % of students), satisfactory (34.8 %) and low (12.4 %) regulatory and adaptive capabilities. In the group with high regulatory and adaptive capabilities, the most common alleles and genotypes were the following: \*C allele for the *TPH1* gene; \*G allele and \*G/\*T genotype for the *TPH2* gene, \*G allele and \*G/\*G genotype for the *HTR2C* gene, and \*A/\*G genotype for the *HTR2A* gene. Statistically significant differences in the frequency of the \*A/\*G heterozygous genotype for the *G1438A* marker of the *HTR2A* gene were found between the groups with high and satisfactory regulatory and adaptive capabilities as well as in the groups with high and low regulatory and adaptive capabilities. In both cases, the \*A/\*G heterozygous genotype prevailed in individuals with high regulatory and adaptive capabilities, whereas the \*G/\*G heterozygous genotype was only identified in the group with low regulatory and adaptive capabilities. Thus, medical students with high regulatory and adaptive capabilities had alleles and genotypes that provide high sensitivity of serotonin receptors and sufficient activity of its biosynthesis enzymes. The obtained data revealed a dependence between the regulatory and adaptive capabilities and the polymorphisms of genes involved in both biosynthesis and reception of serotonin in humans.

**Keywords:** *regulatory and adaptive capabilities, index of regulatory and adaptive status, cardiorespiratory synchronism, serotonergic neuromediator system, gene polymorphism, medical students.*

Received 25 June 2022  
Accepted 21 October 2022  
Published 13 February 2023

Поступила 25.06.2022  
Принята 21.10.2022  
Опубликована 13.02.2023

---

**Corresponding author:** Vladimir Pokrovskiy, address: ul. M. Sedina 4, Krasnodar, 350063, Russian Federation; e-mail: pokrovskyvm@gmail.com

**For citation:** Kashina Yu.V., Pokrovskiy V.M., Cherednik I.L. The Role of Serotonergic Mediator System Genes in the Formation of Human Regulatory and Adaptive Capabilities. *Journal of Medical and Biological Research*, 2023, vol. 11, no. 1, pp. 23–33. DOI: 10.37482/2687-1491-Z126