

РОЛЬ ПОЛИМОРФИЗМА ГЕНА *DRD4* ДОФАМИНЭРГИЧЕСКОЙ СИСТЕМЫ В УСПЕВАЕМОСТИ И ПОВЕДЕНЧЕСКИХ СТЕРЕОТИПАХ ЭТНИЧЕСКИ РАЗЛИЧНЫХ КОГОРТ СТУДЕНТОВ

[*Н. Н. Ильинских¹, Е. Н. Ильинских², И. Н. Ильинских¹, А. Е. Янковская³, Н. Т. Ясакова⁴*](#)

¹ГБОУ ВПО «Сибирский государственный медицинский университет» Минздрава России
(г. Томск)

²ФГАОУ ВО «Национальный исследовательский Томский государственный университет»
Министерства науки и образования России (г. Томск)

³ФГАОУ ВО «Национальный исследовательский Томский политехнический университет»
Министерства науки и образования России (г. Томск)

⁴ГБОУ ВПО «Новосибирский государственный медицинский университет» Минздрава
России (г. Новосибирск)

Показано, что число студентов, имеющих в своем генотипе различные аллели гена *DRD4*, существенно различается в зависимости от этнической принадлежности и курса. На 1-м курсе среди славян (русские, украинцы и белорусы) число студентов с генотипом *DRD4*7R* составило 19,4 %, а к 5-6-му курсу число таких студентов снизилось до 3,5 %. Анализ успеваемости показал, что такая «селекция» носителей аллеля *DRD4*7R* обусловлена низкой успеваемостью и последующим отчислением этих студентов. Кроме того, лица с подобным генотипом отличались антисоциальным поведением, повышенным потреблением алкоголя, среди них отмечена наркомания и токсикомания, в связи с чем многие из них были отчислены еще и по этой причине. Среди угро-финской и монголоидной групп студентов — носителей аллеля *DRD4*7R* такой закономерности не отмечено. Исследование выполнено при финансовой поддержке РГНФ, проектов 15-06-10190 и 13-06-00709

Ключевые слова: успеваемость студентов, поведенческие стереотипы, этнические группы, полиморфизм гена *DRD4*, дофаминергическая система, «поиск новизны».

Ильинских Николай Николаевич — доктор биологических наук, профессор, заведующий кафедрой биологии и генетики ГБОУ ВПО «Сибирский государственный медицинский университет», e-mail: nauka-tomsk@yandex.ru

Ильинских Екатерина Николаевна — доктор медицинских наук, профессор кафедры медэкологии ФГАОУ ВО «Национальный исследовательский Томский государственный университет», e-mail: ilyinskikh@yandex.ru

Ильинских Ирина Николаевна — доктор биологических наук, профессор кафедры биологии и генетики ГБОУ ВПО «Сибирский государственный медицинский университет», e-mail: ilyinskikh@yandex.ru

Янковская Анна Ефимовна — доктор физико-технических наук, профессор кафедры медико-биологического моделирования ФГАОУ «Национальный исследовательский Томский политехнический университет», e-mail: yankovskaya@yandex.ru

Ясакова Наталья Тихоновна — доктор биологических наук, профессор кафедры медицинской генетики и биологии ГБОУ ВПО «Новосибирский государственный медицинский университет», рабочий телефон: 8 (383) 226-55-10, e-mail: jaskova@inbox.ru

В настоящее время в геноме человека выявлены локусы генов, с которыми ассоциированы личностные психоневрологическими свойства индивидуума. Так обнаружена связь аллелей гена дофаминергической системы *DRD4* с экстраверсией и стремлением к новизне [3].

При исследовании структуры гена *DRD4* были выявлены участки с повторами (от 2R до 11R). Бразильские ученые, исследуя племена индейцев-собираателей, особое внимание уделили аллелю гена *DRD4*7* (7 повторов), назвав его «геном авантюризма» или «геном поиска новизны», полагая, что этот ген имеет важное селективное значение [10].

Роль полиморфизма по гену *DRD4* в когнитивных успехах студентов вузов приводятся в исследовании J. Ekelund с соавт. [7]. Однако авторы не пришли к однозначному заключению по этому вопросу.

Цель настоящей работы заключается в проведении исследования частоты носительства различных аллельных вариантов гена *DRD4* у этнически различных групп студентов в связи с проблемой отчислений за антисоциальное поведение и академическую неуспеваемость.

Материал и методы. Исследования были проведены на базе ЦНИЛа и кафедры биологии и генетики Сибирского государственного медицинского университета (СибГМУ). Обследовано 733 студента СибГМУ и Томского государственного университета в возрасте от 17 до 25 лет, подписавших добровольное информированное согласие относительно определения у них вариантов аллелей гена *DRD4*. Всех обследуемых при обработке результатов разделили на 4 группы: студенты 1-го курса — 1-я группа, 2-го курса — 2-я группа; 3-4-го курсов — 3-я группа и 5-6-го курсов — 4-я группа. Поскольку имеются определенные этнические различия в частоте носительства вариантов аллелей гена *DRD4* [3, 4], то студенты были подразделены также на подгруппы по этнической принадлежности: славяне (русские, украинцы и белорусы), угро-финская группа (ханты, манси, удмурты, марийцы, мордва) и студенты, относящиеся к монголоидной расе (тувинцы, алтайцы, буряты, якуты).

ДНК выделяли из клеток Buccal epithelial реактивами и методом, разработанным компанией PrepFiler Automated Forensic DNA Extraction Kit (USA). Амплификацию

изученных локусов проводили с помощью метода полимеразной цепной реакции (ПЦР) синтеза ДНК на амплификаторе «Терцик» (г. Москва, РФ). Определение аллелей гена *DRD4* проведены методом, описанным J. Benjamin et al. [3]. Статистическую обработку осуществляли с использованием пакета статистических программ BIOSYS-2, Microsoft Access, BIOSTAT (Primer of Biostatistic version 4.03). Статистическую ошибку оценки частот генотипов рассчитывали по формуле, предложенной Л. А. Животовским [1]. Частоты гаплотипов вычисляли в программе как произведение соответствующих частот аллелей каждого маркера, в то время как значения наблюдаемых частот гаплотипов рассчитывали с помощью специального алгоритма [12].

Результаты исследования и их обсуждение. Большинство обследованных студентов независимо от этнической принадлежности имели аллели гена *DRD4* с числом повторов: 2R, 4R и 7R (см. табл.). Обнаружение похожего полиморфного локуса у различных видов млекопитающих [8] свидетельствует о его эволюционной значимости в процессах экспрессии гена. Как свидетельствуют полученные нами данные, во всех обследованных группах преобладали лица с аллелью гена *DRD4*4R* (от 58,1 до 74,4 %). Некоторые ученые считают, что все аллели этого кластера являются производными предкового варианта — аллеля *DRD4*4R*, который преобладает в большинстве популяций мира [4].

Распределение частот аллелей в гене *DRD4* среди студентов (в %)

Группы	Этническая принадлежность	Аллели						
		*2	*3	*4	*5	*6	*7	*8
Студенты 1-го курса, n = 146	С	8,8	4,6	65,1	0,9	0,6	19,4	0,6
	УФ + М	15,7	3,5	58,1	15,8	2,7	3,5	0,7
Студенты 2-го курса, n = 210	С	9,4	6,3	76,5	0,8	0	7,0	0
	УФ + М	8,3	5,2	67,4	11,8	0	7,3	0
Студенты 3-4-го курсов, n = 198	С	8,0	6,8	75,5	1,1	0,4	7,0	1,2
	УФ + М	7,8	2,7	71,4	10,2	1,5	4,2	2,2
Студенты 5-6-го, курсов, n = 179	С	7,4	4,3	73,6	6,8	1,7	5,2	1,0
	УФ + М	8,5	5,4	74,4	5,7	0,6	4,1	1,3

Примечание: С — студенты, относящиеся к славянской группе народов; УХ + М — студенты, относящиеся к угро-финской и монголоидной группам народов

Обращает на себя внимание повышенная частота студентов 1-го курса славянского происхождения, имеющих аллель гена *DRD4*7R*, при этом число людей с таким генотипом существенно снижалось среди студентов старших курсов (19,4 % у 1-го курса и от 3,5 до 7,3 % у старшекурсников), что возможно объяснить процессом «селекции». По-видимому, в силу своего неустойчивого психотипа студенты с таким генотипом часто бывают отчисленными. И, действительно, анализ успеваемости этих студентов подтверждает эту мысль. Одними из первых исследований, проведенных в отношении личностных черт, является работа R. P. Ebstein [5], который показал ассоциацию аллеля *DRD4*7R* полиморфного *VNTR* локуса в экзоне 3 с повышенным «поиском новизны». Некоторые последующие исследования подтвердили данную ассоциацию [2, 9], однако в финской популяции повышенный «поиск новизны», наоборот, был отмечен у носителей аллелей *DRD4*2R* и *DRD4*5R* [6]. Сходная закономерность наблюдалась нами в угро-финских группах студентов. Среди них повышенная частота студентов с аллелями *DRD4*2R* и **5R* была характерна для первокурсников.

Имеется мнение, что у монголоидной расы в результате рекомбинации между аллелями *DRD4*4R* и *DRD4*7R* произошло возникновение аллеля *DRD4*2R*, в частности и поэтому в азиатских популяциях аллель *DRD4*2R* выполняет функции аллеля *DRD4*7R* [11]. По мнению R. P. Ebstein [5] и J. M. Lusher с соавт. [7], лица, имеющие аллель гена *DRD4*7R*, импульсивны, раздражительны, у них могут быть проблемы с властью и законом, склонны нарушать правила, преграждающие им доступ к тому, что, как они полагают, принесет удовлетворение или позволит встряхнуться, естественно, такие личности плохо вписываются в коллектив студентов университета. Среди отчисленных славян-студентов за антисоциальное поведение до 58,9 % имели аллель гена *DRD4*7R*. Очень часто мотивом отчислений были алкоголизм, наркомания и токсикомания. У угро-финских и монголоидных этносов (УФ + М) такой закономерности не наблюдалось. Для них такую роль, по-видимому, выполняет аллель *DRD4*5R*. Число УФ + М среди первокурсников с 5 повторами в гене *DRD4* составило 15,8 %, а у студентов 5-6-го курсов — 5,7 %.

Заключение. Таким образом, результаты наших исследований свидетельствуют об определенной роли генетических факторов дофаминэргической системы в реализации поведенческой и учебной активности студентов и их адаптации к социуму студенчества. Слабая успеваемость и наклонности к антисоциальному поведению отмечаются у студентов славянской группы (русские, украинцы и белорусы), являющихся носителями аллеля гена *DRD4*7R*. У угро-финской и монголоидной этнических групп такой же феномен наблюдается у носителей аллелей *DRD4*5R* и *DRD4*2R*.

Список литературы

1. Животовский Л. А. Популяционная биометрия / Л. А. Животовский. — М. : Наука, 1991. — 272 с.
2. The dopamine D4 receptor gene exon III polymorphism is associated with novelty seeking in 15-year-old males from a high-risk community sample / K. Becker [et al.] // J. Neural. Transm. — 2005. — Vol. 112 (6). — P. 847-858.
3. Benjamin J. Molecular genetics and human personality / J. Benjamin, R. Ebstein, H. Belmaker. — Washington : American Psychiatric Publishing Inc., 2002. — 356 p.
4. Evidence of positive selection acting at the human dopamine receptor D4 gene locus / Y. C. Ding [et al.] // Proc. Nat. Acad. Sci. USA. — 2002. — Vol. 99 (1). — P. 309-314.
5. Ebstein R. P. Saga of an adventure gene : novelty seeking, substance abuse and the dopamine D4 receptor exon III repeat polymorphism / R. P. Ebstein // Mol. Psychiatry. — 1997. — Vol. 2. — P. 381-384.
6. Association between novelty seeking and the type 4 dopamine receptor gene in a large Finnish cohort sample / J. Ekelund [et al.] // Am. J. Psychiatry. — 1999. — Vol. 156 (9). — P. 1453-1455.
7. Lusher J. M. Dopamine D4 receptor gene (DRD4) is associated with Novelty Seeking (NS) and substance abuse : the saga continues / J. M. Lusher, C. Chandler, D. Ball // Mol. Psychiatry. — 2001. — Vol. 6 (5). — P. 497-499.
8. Allelic variation of the D4 dopamine receptor polymorphic region in two dog breeds, Golden retriever and Shiba / Y. Niimi [et al.] // J. Vet. Med. Sci. — 1999. — Vol. 61 (12). — P. 1281-1286.
9. Further evidence for a modulation of Novelty Seeking by DRD4 exon III, 5-HTTLPR, and COMT val/met variants / A. Strobel [et al.] // Mol. Psychiatry. — 2003. — Vol. 8 (4). — P. 371-372.
10. Dopamine Receptor D4 Allele Distribution in Amerindians : A Reflection of Past Behavior Differences? / L. Tovo-Rodrigues [et al.] // American Journal of Physical Anthropology.

— 2010. — Vol. 143. — P. 458-464.

11. The genetic architecture of selection at the human dopamine receptor D4 (DRD4) gene locus / E. Wang [et al.] // *Am. J. Hum. Genet.* — 2004. — Vol. 74 (5). — P. 931-944.
12. Zhao J. H. Faster haplotype frequency estimation using unrelated subjects / J. H. Zhao, P. C. Sham // *Hum. Hered.* — 2002. — Vol. 53 (1). — P. 36-41.

ROLE OF *DRD4* GENE POLYMORPHISM OF DOPAMINERGIC SYSTEM IN PROGRESS AND BEHAVIOURAL STEREOTYPES OF ETHNICALLY VARIOUS COHORTS OF STUDENTS

[N. N. Ilyinskikh¹](#), [E. N. Ilyinskikh²](#), [I. N. Ilyinskikh¹](#), [A. E. Yankovskaya³](#), [N. T. Yasakova⁴](#)

¹SBEI HPE «Siberian State Medical University» of Ministry of Health (Tomsk)

²FSAEI HE «National research Tomsk state university» of Ministry of Education and Science (Tomsk)

³FSAEI HE «National research Tomsk polytechnical university» of Ministry of Education and Science (Tomsk)

⁴SBEI HPE «Novosibirsk State Medical University» of Ministry of Health (Novosibirsk)

It is shown that the number of the students with various alleles of *DRD4* gene in the genotype significantly differs depending on an ethnic origin and a course. On the 1st course among Slavs (Russians, Ukrainians and Belarusians) the number of students with *DRD4**7R genotype made 19,4 %, and at the 5–6th course the number of such students decreased to 3,5 %. The analysis of progress showed that such «selection» of carriers of *DRD4**7R allele is caused by low progress and the subsequent expel of these students. Besides, it was revealed persons with a similar genotype differed in the antisocial behavior increased by alcohol consumption, among them the narcomania and a toxicomania in this connection many of them were deducted also for this reason. Among Finno-Ugrian and Mongoloid groups of students the carriers of *DRD4**7R allele of such pattern are registered.

Research is undertaken with financial support of RSSF, projects 15-06-10190 and 13-06-00709.

Keywords: progress of students, behavioural stereotypes, ethnic groups, *DRD4* gene polymorphism, dopaminergic system, «novelty search».

About authors:

Ilyinskikh Nikolay Nikolaevich — doctor of biological science, professor, head of biology and genetics chair at SBEI HPE «Siberian State Medical University», e-mail: nauka-tomsk@yandex.ru

Ilyinskikh Ekaterina Nikolaevna — doctor of medical science, professor of medical ecology chair at FSAEI HE «National research Tomsk state university» of Ministry of Education and Science, e-mail: ilyinskikh@yandex.ru

Ilyinskikh Irina Nikolaevna — doctor of biological science, professor of biology and genetics chair at SBEI HPE «Siberian State Medical University» of Ministry of Health, e-mail: ilyinskikh@yandex.ru

Yankovskaya Anna Efimovna — doctor of physics and technology science, professor of medicobiological modeling chair at FSAEI HE «National research Tomsk polytechnical

university», e-mail: yankovskaya@yandex.ru

Yasakova Natalya Tikhonovna — doctor of biological science, professor of medical genetics and biology chair at SBEI HPE «Novosibirsk State Medical University», office phone: 8 (383) 226-55-10, e-mail: yasakova@inbox.ru

List of the Literature:

1. Zhivotovsky L. A. Population biometry / L. A. Zhivotovsky. — M. : Science, 1991. — 272 p.
2. The dopamine D4 receptor gene exon III polymorphism is associated with novelty seeking in 15-year-old males from a high-risk community sample / K. Becker [et al.] // J. Neural. Transm. — 2005. — Vol. 112 (6). — P. 847-858.
3. Benjamin J. Molecular genetics and human personality / J. Benjamin, R. Ebstein, H. Belmaker. — Washington : American Psychiatric Publishing Inc., 2002. — 356 p.
4. Evidence of positive selection acting at the human dopamine receptor D4 gene locus / Y. C. Ding [et al.] // Proc. Nat. Acad. Sci. USA. — 2002. — Vol. 99 (1). — P. 309-314.
5. Ebstein R. P. Saga of an adventure gene : novelty seeking, substance abuse and the dopamine D4 receptor exon III repeat polymorphism / R. P. Ebstein // Mol. Psychiatry. — 1997. — Vol. 2. — P. 381-384.
6. Association between novelty seeking and the type 4 dopamine receptor gene in a large Finnish cohort sample / J. Ekelund [et al.] // Am. J. Psychiatry. — 1999. — Vol. 156 (9). — P. 1453-1455.
7. Lusher J. M. Dopamine D4 receptor gene (DRD4) is associated with Novelty Seeking (NS) and substance abuse : the saga continues / J. M. Lusher, C. Chandler, D. Ball // Mol. Psychiatry. — 2001. — Vol. 6 (5). — P. 497-499.
8. Allelic variation of the D4 dopamine receptor polymorphic region in two dog breeds, Golden retriever and Shiba / Y. Niimi [et al.] // J. Vet. Med. Sci. — 1999. — Vol. 61 (12). — P. 1281-1286.
9. Further evidence for a modulation of Novelty Seeking by DRD4 exon III, 5-HTTLPR, and COMT val/met variants / A. Strobel [et al.] // Mol. Psychiatry. — 2003. — Vol. 8 (4). — P. 371-372.
10. Dopamine Receptor D4 Allele Distribution in Amerindians : A Reflection of Past Behavior Differences? / L. Tovo-Rodrigues [et al.] // American Journal of Physical Anthropology. — 2010. — Vol. 143. — P. 458-464.
11. The genetic architecture of selection at the human dopamine receptor D4 (DRD4) gene locus / E. Wang [et al.] // Am. J. Hum. Genet. — 2004. — Vol. 74 (5). — P. 931-944.
12. Zhao J. H. Faster haplotype frequency estimation using unrelated subjects / J. H. Zhao, P. C. Sham // Hum. Hered. — 2002. — Vol. 53 (1). — P. 36-41.