

УДК 159.9:159.923

## ВЗАИМОСВЯЗЬ УРОВНЯ ТРЕВОЖНОСТИ С ПОЛИМОРФНЫМИ ВАРИАНТАМИ ГЕНА СЕРОТОНИНОВОГО ТРАНСПОРТЕРА У РУССКИХ И ТУВИНЦЕВ

© 2014 г. А.Н. Савостьянов<sup>1,5,6</sup>, В.С. Науменко<sup>2</sup>, Н.А. Синякова<sup>2</sup>,  
М.Н. Львова<sup>2</sup>, Е.А. Левин<sup>4</sup>, М.С. Залешин<sup>5</sup>, У.Н. Кавай-оол<sup>3</sup>,  
В.А. Мордвинов<sup>2</sup>, Н.А. Колчанов<sup>2</sup>, Л.И. Афтанас<sup>1</sup>

<sup>1</sup> Федеральное государственное бюджетное учреждение науки  
научно-исследовательский институт физиологии и фундаментальной медицины  
Сибирского отделения Российской академии медицинских наук, Новосибирск, Россия,  
e-mail: alexander.savostyanov@gmail.com;

<sup>2</sup> Федеральное государственное бюджетное учреждение науки Институт цитологии и генетики  
Сибирского отделения Российской академии наук, Новосибирск, Россия;

<sup>3</sup> Тувинский государственный университет, Кызыл, Республика Тува;

<sup>4</sup> Федеральное государственное бюджетное учреждение «Новосибирский  
научно-исследовательский институт патологии кровообращения  
им. акад. Е.Н. Мешалкина» Министерства здравоохранения Российской Федерации,  
Новосибирск, Россия;

<sup>5</sup> Федеральное государственное автономное образовательное учреждение  
высшего образования «Национальный исследовательский  
Томский государственный университет», Томск, Россия;

<sup>6</sup> Федеральное государственное автономное образовательное учреждение высшего образования  
«Новосибирский национальный исследовательский государственный университет»,  
Новосибирск, Россия

Поступила в редакцию 14 сентября 2014 г. Принята к публикации 11 ноября 2014 г.

В работе исследуется связь уровня личностной тревожности с полиморфными вариантами гена, кодирующего транспортер серотонина (5-НТТ) у 57 русских жителей Сибири и 62 тувинцев. Полиморфные варианты гена 5-НТТ определялись при помощи аллель-специфичной ПЦР с использованием ДНК, выделенной из крови испытуемых, в качестве матрицы. Уровень эксплицитной тревожности устанавливался при помощи опросника Спилбергера–Ханина, имплицитной – с помощью ассоциативного теста. Дополнительно у каждого испытуемого определялись показатели агрессивности, импульсивности, систем активации и торможения поведения (BAS и BIS). S-аллель гена 5-НТТ достоверно чаще встречался в группе тувинцев, а L-аллель – у русских. У носителей генотипа LL уровни имплицитной и эксплицитной тревожности были ниже, чем у носителей генотипа SS, а гетерозиготы LS показали промежуточные значения тревожности. Факторы пола и этнической принадлежности были связаны с уровнем эксплицитной, но не имплицитной тревожности. Тувинские мужчины с генотипом SS показали низкий уровень эксплицитной тревожности, тогда как русские мужчины с этим генотипом показали высокий уровень тревожности. У женщин с генотипом SS межгрупповые различия отсутствовали. Также выявлена взаимосвязь полиморфных вариантов гена 5-НТТ с показателями BAS и склонностью к вербальной агрессии. Данные могут быть интерпретированы как показатель различий в направленности тревоги в разных культурах. Гипотетически, генетически высокотревожные тувинские мужчины боятся проявлять страх, потому что проявление страха осуждается в их социальном окружении.

**Ключевые слова:** личностная тревожность, полиморфные варианты гена серотонинового транспортера, межэтнические различия.

## ВВЕДЕНИЕ

Исследование биологических основ индивидуальных различий в поведении людей представляет собой одну из наиболее перспективных областей современной психологии (Eysenck, 1990). Интерес к ней вызван как медицинской, так и социальной актуальностью темы. Медицинская актуальность обусловлена тем, что вероятность развития целого ряда неврологических, психиатрических и психосоматических заболеваний, а также особенности их протекания в существенной степени связаны с психологическими характеристиками индивидов (Miller, Lynam, 2003; Voerebach *et al.*, 2014). Поэтому поиск биологических характеристик, связанных с поведением людей, приобретает большое значение для разработки персонализированных систем оценки риска заболеваемости и методик эффективной терапии. В настоящее время существует несколько различных подходов к оценке личностных свойств. Наиболее распространенный – использование опросников (Eysenck *et al.*, 2000). Такой метод оценки может быть обозначен как «эксплицитный», поскольку испытуемый дает сознательные ответы на задаваемые ему вопросы. Другой метод – «имплицитное» тестирование (Teige *et al.*, 2004; Egloff, Schmukle, 2002; Schnabel *et al.*, 2006), при этом оценивают неконтролируемые поведенческие реакции, такие как скорость моторных ответов при появлении слов или словосочетаний, связанных с личностными качествами.

Среди биологических характеристик, имеющих отношение к личностным свойствам, следует отметить молекулярно-генетические показатели, связанные с особенностями биохимической организации головного мозга и эндокринной системы, и эндофенотипические физиологические параметры, связанные с активностью различных органов и систем (Gardini *et al.*, 2009). Большой интерес представляют работы, направленные на изучение роли ключевых генов нейротрансмиттерных систем в механизмах регуляции различных видов поведения (Ebstein, 2006). Согласно одной из гипотез, генетически обусловленные индивидуальные различия в активности нейромедиаторных систем могут быть связаны с личностными особенностями (Cloninger *et al.*, 1996). Среди большого

количества нейротрансмиттеров медиатор мозга серотонин (5-НТ) вызывает особый интерес в связи с вовлечением в регуляцию множества физиологических функций и различных видов поведения. Многочисленными работами было показано, что нарушение работы серотониновой системы мозга может приводить к развитию таких видов психопатологии, как чрезмерная агрессия (Popova, 2006), депрессия (Lesch, 1997) и склонность к суициду (Arango *et al.*, 2003).

Одним из личностных свойств человека является тревожность, которую можно определить как склонность к восприятию степени опасности окружающего мира. Высокотревожный человек воспринимает мир как потенциально опасный, несущий угрозу для его физического здоровья, социального статуса или психологического комфорта. Низкая тревожность проявляется как склонность к игнорированию потенциальных угроз. Интерес к тревожности в современной психологии вызван ее взаимосвязью с рядом психических и психосоматических расстройств, а также значительной ролью личностной тревожности в регуляции поведения здоровых людей. В модели Г. Айзенка тревожность рассматривается как один из субфакторов нейротизма, т. е. общей эмоциональной неустойчивости личности (Eysenck, 1990, 1991). Майкл Айзенк интерпретирует тревожность как свойство, снижающее эффективность системы произвольного внимания и увеличивающее чувствительность непроизвольного внимания к внешним стимулам, особенно связанным с какими-либо опасностями (Eysenck *et al.*, 2007). При этом люди с повышенной тревожностью не обязательно менее успешны в решении задач. Высокотревожные люди способны повысить качество решения поведенческих задач за счет усиления произвольного контроля над вниманием. Однако они вынуждены затрачивать на решение задач больше усилий, чем низкотревожные.

К настоящему времени проделана большая работа по выявлению биологических коррелятов тревожности. Установлена взаимосвязь между уровнем тревожности и особенностями мозговой активности, оцененными с помощью показателей ЭЭГ (Aftanas, Pavlov, 2005; Knyazev *et al.*, 2008). Одним из наиболее активно изучаемых генетических маркеров широкого спектра психических расстройств, и тревожных

расстройств в частности, является серотониновый транспортер (5-НТТ). Серотониновый транспортер осуществляет регуляцию силы и продолжительности действия серотонина на специфические рецепторы посредством обратного захвата нейротрансмиттера из синаптической щели (Blakely *et al.*, 1994; Lesch, 1997). 5-НТТ человека кодируется геном (*SLC6A4*), локализованным на 17-й хромосоме (Gelernter *et al.*, 1995). У человека и обезьян промотор гена 5-НТТ содержит расположенные в –1000 п.н. от сайта инициации транскрипции вариабельные повторы элементов длиной 22 п.н. (5-НТТLPR полиморфизм). Длинный аллель (L) состоит из 16, а короткий (S) из 14 повторов (Murphy *et al.*, 2004). Было показано, что S-аллель связан со сниженной экспрессией гена в культуре клеток (Lesch *et al.*, 1996) и с более высокой активностью миндалевидного тела в ответ на эмоциональные стимулы (Hariri *et al.*, 2005; Dannlowski *et al.*, 2008). Во многих работах показана связь полиморфизма 5-НТТLPR с тревожностью (Lesch *et al.*, 1996; Greenberg *et al.*, 2000), депрессией и биполярным расстройством (Collier *et al.*, 1996; Gonda, Bagdy, 2006; Gonda, 2008; Karg *et al.*, 2011), чувствительностью к антидепрессантам (Durham *et al.*, 2004; Porcelli *et al.*, 2012), риском депрессии и суицидом (Veenstra-VanderWeele *et al.*, 2000; Kato, 2007).

Однако, несмотря на достаточно большое количество исследований, связь серотонинового транспортера с личностной тревожностью у здоровых людей, а также в механизмах адаптации к внешним условиям до сих пор остается невыясненной. Например, проведенный мета-анализ (Sen *et al.*, 2004) показывает, что хотя значительная часть исследователей находят такую взаимосвязь, в других исследованиях ее не обнаруживают. В другом мета-анализе утверждается, что связь между транспортерами серотонина и уровнем тревожности либо отсутствует, либо очень слабая (Schinka *et al.*, 2004). В нашем исследовании мы выдвигаем гипотезу о том, что взаимосвязь между генетически предопределенными особенностями транспортеров серотонина и уровнем личностной тревожности может существенно зависеть от условий внешней среды. Адаптация человека к определенному комплексу условий может модулировать поведенческий эффект

серотониновой системы, что служит причиной в расхождении ранее опубликованных экспериментальных данных.

Кроме того, до сих пор остается предметом дискуссии отношение между тревожностью и таким личностным свойством, как агрессивность, а также их взаимосвязь с условиями внешней среды (Scarpa, Raine, 1997; Hatfield, Dula, 2014). Большинство исследователей приходит к выводу, что хотя тревожность и агрессивность являются базовыми биологическими свойствами личности, их проявления в существенной степени зависят от социальных условий жизни человека. Например, было показано, что связь между агрессивностью и тревожностью у подростков модерируется фактором пола (Слободская и др., 2008). При сравнении различных этнокультурных групп людей также обнаруживаются существенные различия как в проявлении личностных свойств, так и в их взаимодействии между собой (Iwata, Higuchi, 2000; McCrae *et al.*, 2000). Существуют данные о том, что частота встречаемости различных генотипов в разных популяциях неодинакова; предполагают, что одни и те же молекулярно-генетические маркеры тревожности и агрессивности могут иметь существенно различный эффект в разных социальных группах (Balestri *et al.*, 2014). Кроме того, этот эффект может по-разному проявляться у мужчин и женщин.

Таким образом, на основе анализа литературных данных можно сделать вывод о том, что роль транспортеров серотонина в формировании уровня личностной тревожности остается к настоящему времени не до конца определенной. В частности, не известно, как взаимодействуют генетические и средовые факторы при формировании устойчивого индивидуального уровня тревожности в различных социо-культурных условиях. Также неясно, имеются ли различия в роли серотониновых транспортеров при формировании тревожности у мужчин и женщин, и если это так, то зависят ли эти различия от социальных факторов? К настоящему времени неизвестно, как генотипы, связанные с транспортерами серотонина, соотносятся с различными уровнями тревожности и агрессивности.

В нашем исследовании мы сосредоточились на исследовании взаимосвязи между полиморфными вариантами гена серотонинового транс-

портера и уровнем личностной тревожности у людей, относящихся к двум различным этническим группам: здоровых русскоговорящих жителей большого города Сибири, имеющих или получающих высшее образование, и сопоставимых по возрасту и состоянию здоровья двуязычных тувинцев, проживающих в столице Республики Тува г. Кызыле и обучающихся или работающих в университете.

Цель нашего исследования состояла в сравнении роли серотониновых транспортеров в формировании уровня личностной тревожности у русских и тувинцев.

Можно сформулировать следующие гипотезы:

1. Аллельный полиморфизм транспортеров серотонина ассоциирован с уровнем личностной тревожности.

2. Существуют различия в связи полиморфизма аллелей транспортера серотонина с уровнем тревожности у русских и тувинцев.

3. Взаимосвязи между полиморфизмом аллелей 5-НТТ и тревожностью у лиц разного пола неодинаковы в разных культурах.

4. Существуют генетические особенности взаимосвязи между тревожностью и агрессивностью, которые модулируются социальными факторами.

## ИСПЫТУЕМЫЕ И ПРОЦЕДУРЫ ИССЛЕДОВАНИЯ

Обследование было проведено у 57 испытуемых из г. Новосибирска (27 мужчин, 30 женщин, средний возраст  $21,8 \pm 2,6$  года; здесь и далее показатели представлены в виде «групповое среднее  $\pm$  стандартное отклонение среднего»), по преимуществу студентов различных вузов, и у 62 тувинцев из г. Кызыла, Республики Тува (32 мужчины, 32 женщины, средний возраст  $20,9 \pm 2,5$  года), студентов или сотрудников Тувинского государственного университета.

Перед проведением обследования все испытуемые давали письменное информированное согласие на участие в исследовании в соответствии с этическими требованиями Хельсинской декларации Всемирной медицинской ассоциации. Протокол исследования был утвержден на заседании локального этического комитета ИЦиГ СО РАН.

У всех испытуемых были взяты пробы крови (объемом 30 мл) для последующего выделения ДНК и оценки частот полиморфных вариантов 5-НТТ гена.

Все испытуемые заполняли комплект психологических опросников, который включал русскую версию опросника Спилбергера на личностную и ситуативную тревожность (перевод и адаптация: Ханин, 1976), переведенный на русский язык опросник Грея–Уилсона на определение уровня BAS (**behavioral activation system, система активации поведения**) и BIS (**behavioral inhibition system, система торможения поведения**) (Slobodskaya *et al.*, 2001), русскую версию теста Басса–Перри на определение уровня агрессивности (Ениколопов, Цибульский, 2007).

Кроме того, все испытуемые проходили тестирование при помощи комплекта ассоциативных имплицитных тестов (Egloff, Schmukle, 2002), русская версия которых была разработана Г.Г. Князевым (Knyazev *et al.*, 2008). При имплицитном тестировании на экране компьютера появлялись сочетания прилагательных и местоимений, которые относили одно из тестируемых личностных свойств (отдельно тревожность, агрессивность или импульсивность) либо к самому испытуемому (например, сочетание «я тревожный»), либо к другим людям («они тревожные»). Испытуемый должен был реагировать на появление словосочетаний нажатием на одну из двух кнопок в соответствии с типом словосочетания. Уровень имплицитной тревожности, агрессивности или импульсивности определялся как коэффициент, зависящий от разницы в скорости реакций на словосочетания, описывающие один и тот же признак, но относящиеся или к самому испытуемому, или к другим людям.

Все тестовые задания как при эксплицитном, так и при имплицитном тестировании предъявлялись только на русском языке в связи с отсутствием валидизированных тестов на тувинском языке и хорошим знанием русского языка у испытуемых-тувинцев.

Геномная ДНК была выделена при помощи набора для выделения ДНК из проб крови («Биосилика», Россия). Частоты короткого (S) и длинного (L) аллелей гена, кодирующего транспортер серотонина, были определены

при помощи аллель-специфичной ПЦР с использованием 5'-ggcgttgccgctctgaattgc-3' или 5'-gagggactgagctggacaacccac-3' праймеров (Lesch *et al.*, 1996) и геномной ДНК испытуемых в качестве матрицы. Продукты ПЦР разделяли при помощи электрофореза в 3 %-м агарозном геле.

Частоту полиморфных аллелей и генотипов в двух группах испытуемых сравнивали при помощи критерия  $\chi^2$ .

Для оценки взаимосвязи между личностными свойствами вычислялись пирсоновские парные двухсторонние корреляции без учета факторов этнической принадлежности, пола или генотипа.

Затем для определения роли факторов генотипа, этнической принадлежности, пола и их взаимодействия для каждого личностного свойства использовалась одномерная общая линейная модель (ANOVA).

## РЕЗУЛЬТАТЫ

Нами обнаружены достоверные различия в частотах полиморфных аллелей гена серотонинового транспортера в группах испытуемых из Новосибирска и Кызыла. Частота L-аллеля была 61 %-й в новосибирской группе и 30 %-й в тувинской группе, тогда как частота S-аллеля была 39 %-й в новосибирской группе и 70 %-й в тувинской группе (имелись две степени свободы, граничное значение для двух степеней свободы – больше 5,99; между группами  $\chi^2 = 20,9$ ). Всего в новосибирской группе было 23 носителя генотипа LL, 24 – LS и 10 – SS. В тувинской группе было 7 человек с генотипом LL, 23 – с LS, и 32 – с генотипом SS.

Корреляции между показателями различных психологических тестов приведены в таблице.

Одномерная общая линейная модель (ANOVA) с факторами «этнической принадлежности» (новосибирская или тувинская группа), пола (мужской или женский) и «генотипа» (генотипы LL, LS и SS) была использована для показателей имплицитной тревожности, агрессивности и импульсивности, определенных при помощи ассоциативных тестов. Достоверное значение главного эффекта фактора генотипа было выявлено для показателя имплицитной тревожности,  $F(2; 107) = 3,13, p = 0,048$

(см. рис. 1, а). Значения имплицитной тревожности были максимальны у людей с генотипом SS ( $-0,1 \pm 0,06$ ), при генотипе LS уровень тревожности был ниже ( $-0,2 \pm 0,04$ ) и самый низкий уровень тревожности был найден у людей с генотипом LL ( $-0,3 \pm 0,06$ ). Метод контрастов выявил, что люди с генотипами LL и SS достоверно ( $p = 0,014$ ) различались по уровню имплицитной тревожности, тогда как люди с генотипами LS достоверно не отличались от двух других групп ( $p > 0,1$ ). Главные эффекты факторов пола ( $p > 0,6$ ) и этнической принадлежности ( $p > 0,1$ ) для имплицитной тревожности были не достоверны, а взаимодействие факторов этнической принадлежности и генотипа было маргинальным  $F(2, 107) = 2,57, p = 0,081$ . Средний уровень тревожности был ниже в тувинской группе, чем в новосибирской, однако различия не достигли достоверных значений. Для имплицитных агрессивности и импульсивности все рассмотренные эффекты и их взаимодействия были недостоверными.

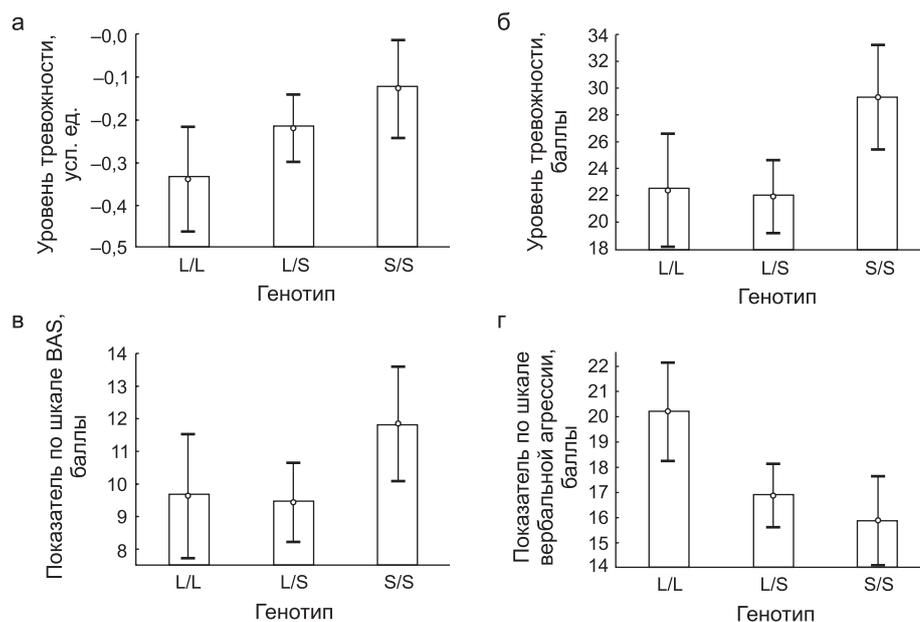
Одномерная общая линейная модель с теми же факторами была использована и для показателей эксплицитной тревожности, определяемых при помощи опросника Спилбергера–Ханина. Так же, как и для имплицитной, для эксплицитной тревожности был выявлен достоверный главный эффект генотипа  $F(2; 107) = 5,00, p = 0,008$  (см. рис. 1, б). Значения эксплицитной тревожности были максимальны у людей с генотипом SS ( $29,3 \pm 1,98$ ), при генотипе LS уровень тревожности был ниже ( $22,9 \pm 1,37$ ) и самый низкий уровень тревожности был найден у людей с генотипом LL ( $22,4 \pm 2,15$ ). Метод контрастов выявил, что люди с генотипами SS достоверно ( $p = 0,020$ ) различались от двух других групп по уровню эксплицитной тревожности, тогда как люди с генотипами LL и LS достоверно не отличались между собой ( $p > 0,8$ ). Таким образом, главный эффект генотипа был однотипным для имплицитной и эксплицитной тревожности. Однако для эксплицитной тревожности были обнаружены достоверный главный эффект пола  $F(1, 107) = 6,73, p = 0,011$  (см. рис. 2, а) и взаимодействия факторов пола и этнической принадлежности  $F(1, 107) = 4,68, p = 0,033$  (см. рис. 3, а), факторов генотипа и этнической принадлежности  $F(2, 107) = 4,26, p = 0,017$ ,

Таблица

Парные пирсоновские двусторонние корреляции между показателями различных психологических тестов

| Личностные свойства  | BAS                    | BIS                    | Шкала гнева            | Физическая агрессия    | Враждебность           | Вербальная агрессия    | Эксплицитная личностная тревожность | Имплицитная тревожность | Имплицитная агрессивность | Имплицитная импульсивность |
|--|------------------------|------------------------|------------------------|------------------------|------------------------|------------------------|-------------------------------------|-------------------------|---------------------------|----------------------------|
| BAS. Корреляции Пирсона<br>Знч. (2-сторон)<br>N                                    | 1<br>119               | 0,18<br>0,052<br>119   | 0,22*<br>0,020<br>116  | 0,26**<br>0,005<br>116 | 0,11<br>0,227<br>116   | -0,04<br>0,661<br>116  | 0,23*<br>0,014<br>119               | -0,01<br>0,989<br>119   | -0,19*<br>0,042<br>119    | -0,044<br>0,636<br>119     |
| BIS. Корреляции Пирсона<br>Знч. (2-сторон)<br>N                                    | 0,18<br>0,052<br>119   | 1<br>119               | 0,40**<br>0,000<br>116 | 0,10<br>0,300<br>116   | 0,21*<br>0,025<br>116  | -0,09<br>0,333<br>116  | 0,50**<br>0,000<br>119              | 0,06<br>0,551<br>119    | 0,05<br>0,562<br>119      | 0,06<br>0,521<br>119       |
| Шкала гнева. Корреляции Пирсона<br>Знч. (2-сторон)<br>N                            | 0,22*<br>0,020<br>116  | 0,40**<br>0,000<br>116 | 1<br>116               | 0,25**<br>0,007<br>116 | 0,48**<br>0,000<br>116 | 0,33**<br>0,000<br>116 | 0,44**<br>0,000<br>116              | -0,04<br>0,648<br>116   | -0,06<br>0,499<br>116     | 0,07<br>0,429<br>116       |
| Физическая агрессия. Корреляции Пирсона<br>Знч. (2-сторон)<br>N                    | 0,26**<br>0,005<br>116 | 0,10<br>0,300<br>116   | 0,25**<br>0,007<br>116 | 1<br>116               | 0,42**<br>0,000<br>116 | 0,23*<br>0,015<br>116  | 0,10<br>0,28<br>116                 | 0,00<br>0,999<br>116    | 0,03<br>0,77<br>116       | -0,18<br>0,05<br>116       |
| Враждебность. Корреляции Пирсона<br>Знч. (2-сторон)<br>N                           | 0,11<br>0,23<br>116    | 0,21*<br>0,025<br>116  | 0,48**<br>0,000<br>116 | 0,42**<br>0,000<br>116 | 1<br>116               | 0,30**<br>0,001<br>116 | 0,36**<br>0,000<br>116              | -0,09<br>0,345<br>116   | 0,04<br>0,685<br>116      | -0,05<br>0,602<br>116      |
| Вербальная агрессия. Корреляции Пирсона<br>Знч. (2-сторон)<br>N                    | -0,04<br>0,661<br>116  | -0,09<br>0,333<br>116  | 0,33**<br>0,000<br>116 | 0,23*<br>0,015<br>116  | 0,30**<br>0,001<br>116 | 1<br>116               | -0,02<br>0,843<br>116               | -0,18*<br>0,048<br>116  | 0,01<br>0,915<br>116      | -0,10<br>0,912<br>116      |
| Эксплицитная личностная тревожность.<br>Корреляции Пирсона<br>Знч. (2-сторон)<br>N | 0,23*<br>0,014<br>119  | 0,50**<br>0,000<br>119 | 0,44**<br>0,000<br>116 | 0,10<br>0,276<br>116   | 0,36**<br>0,000<br>116 | -0,02<br>0,843<br>116  | 1<br>119                            | 0,08<br>0,363<br>119    | 0,08<br>0,366<br>119      | 0,01<br>0,912<br>119       |
| Имплицитная тревожность. Корреляции Пирсона<br>Знч. (2-сторон)<br>N                | -0,01<br>0,989<br>119  | 0,06<br>0,551<br>119   | -0,04<br>0,648<br>116  | 0,00<br>0,999<br>116   | -0,09<br>0,345<br>116  | -0,18*<br>0,048<br>116 | 0,08<br>0,363<br>119                | 1<br>119                | 0,30**<br>0,001<br>119    | 0,26**<br>0,004<br>119     |
| Имплицитная агрессивность. Корреляции Пирсона<br>Знч. (2-сторон)<br>N              | -0,19*<br>0,042<br>119 | 0,05<br>0,562<br>119   | -0,06<br>0,499<br>116  | 0,03<br>0,77<br>116    | 0,04<br>0,685<br>116   | 0,01<br>0,915<br>116   | 0,08<br>0,366<br>119                | 1<br>119                | 1<br>119                  | 0,04<br>0,703<br>119       |

\* Корреляция значима на уровне 0,05 (двусторонняя). \*\* Корреляция значима на уровне 0,01 (двусторонняя).

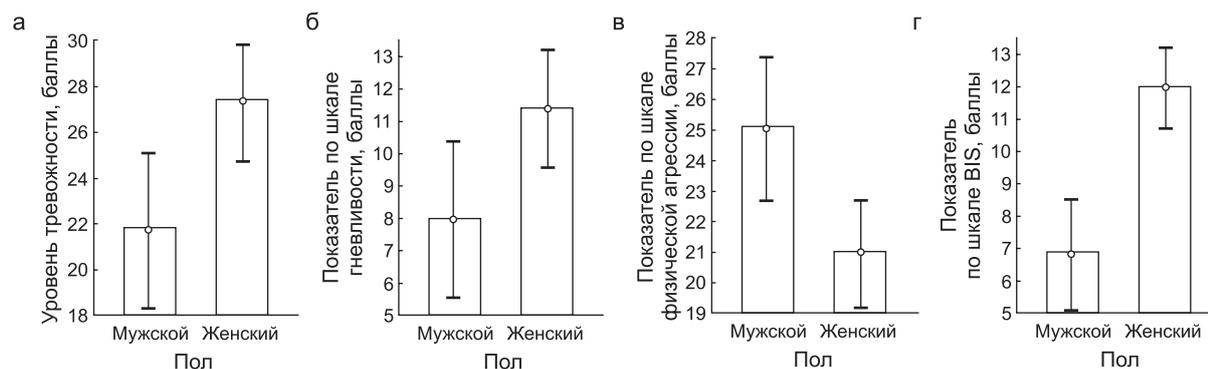


**Рис. 1.** Влияние фактора генотипа на уровень личностной тревожности, склонность к вербальной агрессии и активность BAS.

На графиках показана связь между генотипом испытуемых и уровнем личностной тревожности, измеренным имплицитным (а) и эксплицитным (б) методами; активностью системы активации поведения (в) и склонностью к вербальной агрессии (г). Вертикальными полосами отмечены 95 %-е доверительные интервалы.

**Fig. 1.** The influence of the genotype factor on the personal anxiety level, propensity to verbal aggression and the activity of BAS.

The relationships between personal genotype and the level of personal anxiety were measured by (a) implicit and (b) explicit methods; c – the activity of the behavioral activation system; d – the propensity to verbal aggression. Vertical lines mark 95 % confidence intervals.



**Рис. 2.** Влияние фактора пола на уровень личностной тревожности, склонность к гневу и физической агрессии и активность BIS.

На графиках показана связь между полом испытуемых и уровнем личностной тревожности, измеренным эксплицитным методом (а); склонностью к гневу (б) и физической агрессии (в) и активностью системы торможения поведения (г). Вертикальными полосами отмечены 95 %-е доверительные интервалы.

**Fig. 2.** The influence of the gender factor on the level of personal anxiety, the propensity to anger, physical aggression, and the activity of the behavioral inhibition system.

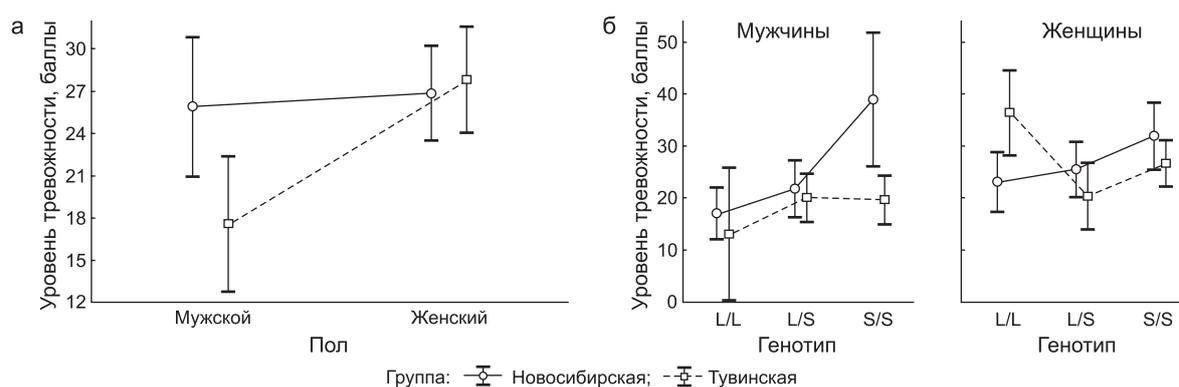
Associations of gender with (a) the level of personal anxiety measured by explicit method; (b) the propensity to anger; (c) the propensity to physical aggression, and (d) BIS activity. Vertical lines mark 95 % confidence intervals.

факторов пола и генотипа  $F(2, 107) = 2,85$ ,  $p = 0,023$ , отсутствовавшие для имплицитной тревожности. При сравнении мужчин и женщин в полной выборке было показано, что тревожность у женщин ( $27,3 \pm 1,27$ ) выше, чем у мужчин ( $21,7 \pm 1,27$ ). Однако при разделении выборок по этническому критерию различия между мужчинами и женщинами в новосибирской выборке отсутствовали (мужчины:  $25,9 \pm 2,48$ ; женщины:  $26,9 \pm 1,69$ ;  $p > 0,9$ ), тогда как достоверные гендерные различия были найдены в тувинской выборке (мужчины:  $17,6 \pm 2,43$ ; женщины:  $27,8 \pm 1,89$ ;  $p < 0,0001$ ). Также были найдены маргинальные значения главного эффекта этнической принадлежности  $F(1, 107) = 2,97$ ,  $p = 0,088$  и взаимодействия факторов пола, генотипа и этнической принадлежности  $F(2, 107) = 2,85$ ,  $p = 0,062$ .

Поскольку факторы этнической принадлежности и генотипа достоверно взаимодействовали с фактором пола, был проведен анализ их влияния на уровень эксплицитной тревожности независимо для мужчин и женщин. В группе мужчин были найдены достоверные главные эффекты факторов этнической принадлежности  $F(1, 53) = 7,29$ ,  $p = 0,009$ ; генотипа  $F(2, 53) = 5,48$ ,  $p = 0,007$  и их взаимодействия  $F(2, 53) = 3,28$ ,  $p = 0,045$  (см. рис. 3, б). У но-

восибирских мужчин уровень эксплицитной тревожности ( $25,9 \pm 2,21$ ) был выше, чем у тувинских мужчин ( $17,6 \pm 2,17$ ). Носители разных генотипов в полной выборке мужчин достоверно различались по уровню тревожности. Значения эксплицитной тревожности были максимальны у мужчин с генотипом SS ( $29,3 \pm 3,08$ ), мужчины с генотипом LS показали меньший уровень тревожности ( $20,9 \pm 1,58$ ) и самый низкий уровень тревожности был найден у мужчин с генотипом LL ( $15,0 \pm 3,10$ ). Метод контрастов выявил достоверные ( $p < 0,05$ ) различия между всеми тремя генотипически различными группами мужчин. При этом сравнение между новосибирской и тувинской выборками для носителей разных генотипов показало, что уровень эксплицитной тревожности достоверно различается только у мужчин с генотипом SS (новосибирская группа:  $39,0 \pm 5,78$ ; тувинская группа:  $19,6 \pm 2,11$ ;  $p < 0,0001$ ), тогда как мужчины-носители генотипов LL и LS не показали межэтнических различий.

В группе женщин эффект этнической принадлежности был недостоверен ( $p > 0,74$ ), главный эффект генотипа был маргинален  $F(2, 54) = 2,63$ ,  $p = 0,081$ , а взаимодействие эффектов этнической принадлежности на гено-



**Рис. 3.** Взаимодействие факторов пола, группы и генотипа в их влиянии на уровень личностной тревожности испытуемых.

На графиках показано взаимодействие факторов группы и пола (а) и группы, пола и генотипа (б) в их влиянии на уровень личностной тревожности, измеренный эксплицитным методом. Сплошной линией на обоих графиках обозначена новосибирская группа, пунктирной – тувинская. Вертикальными полосами отмечены 95 %-е доверительные интервалы.

**Fig. 3.** The interaction of gender, group, and genotype factors in their influence on the personal anxiety level.

The plots show the interaction of factors (a) group and gender and (b) group, gender and genotype in their influence on personal anxiety level measured by explicit method. The Novosibirsk group is marked by a solid line, the Tuvan group, by a dashed line. Vertical lines mark 95 % confidence intervals.

тип было достоверно  $F(2, 54) = 4,29, p = 0,019$  (см. рис. 3, б). Достоверные межэтнические различия по уровню эксплицитной тревожности были найдены только между женщинами с генотипом LL ( $p = 0,023$ ). Новосибирские женщины с таким генотипом были менее тревожны ( $23,1 \pm 3,18$ ) по сравнению с тувинскими женщинами ( $26,6 \pm 2,44$ ). Женщины с генотипами LS и SS не показали межэтнических различий по уровню тревожности.

При разбиении групп по критерию генотипа у носителей генотипа LL были выявлены достоверные гендерные различия  $F(1, 26) = 11,14, p = 0,003$ , но не было выявлено межэтнических различий. У женщин с таким генотипом ( $29,7 \pm 2,58$ ) тревожность была выше, чем у мужчин с таким же генотипом ( $15,0 \pm 3,58$ ). У носителей генотипа SS были выявлены межэтнические  $F(1, 38) = 10,1, p = 0,003$ , но не гендерные различия. У людей из новосибирской группы ( $35,5 \pm 3,54$ ) тревожность была выше, чем у тувинцев ( $23,13 \pm 1,59$ ). Носители генотипа LS не показали ни гендерных, ни межэтнических различий, ни их взаимодействия.

Одномерная общая линейная модель с факторами «этнической принадлежности», пола и «генотипа» была использована для показателей эксплицитных индексов BAS и BIS. Для показателей BAS выявлен достоверный эффект фактора этнической принадлежности  $F(1, 107) = 12,9, p < 0,0001$ . Этот показатель у представителей новосибирской группы был значительно выше ( $12,0 \pm 0,67$ ), чем у представителей тувинской группы ( $8,6 \pm 0,68$ ). Также был выявлен маргинальный эффект фактора генотипа  $F(2, 107) = 2,68, p = 0,073$  (см. рис. 1, в). Носители генотипа SS показали более высокие значения BAS по сравнению с носителями генотипов LS и LL, но эти различия не достигли уровня достоверности. Для показателей BIS выявлены достоверный главный эффект фактора пола  $F(1, 107) = 22,79, p < 0,0001$  (см. рис. 2, г) и маргинальное взаимодействие между факторами пола и генотипа  $F(2, 107) = 1,15, p = 0,061$ . Женщины показали более высокие индексы BIS ( $12,0 \pm 0,64$ ) по сравнению с мужчинами ( $6,8 \pm 0,87$ ), что было сильнее выражено в группе носителей генотипа LL.

Такая же статистическая модель была использована для различных показателей экс-

плицитной агрессивности, выявляемых при помощи опросника Басса–Перри. Достоверные значения главного эффекта фактора пола были выявлены для показателей шкалы гнева  $F(1, 104) = 5,10, p = 0,026$  (см. рис. 2, б) и склонности к физической агрессии  $F(1, 104) = 7,59, p < 0,007$  (см. рис. 2, в). Мужчины по сравнению с женщинами показали более высокую склонность к физической агрессии ( $25,0 \pm 1,19$  vs.  $21,0 \pm 0,89$ ), но меньшую склонность к проявлению гнева ( $17,5 \pm 1,00$  vs.  $20,3 \pm 0,75$ ). Факторы генотипа и этнической принадлежности для этих шкал агрессивности были недостоверны. Показатели по шкале враждебности не дали никаких достоверных эффектов пола, генотипа или этнической принадлежности или их взаимодействий. Для показателя склонности к вербальной агрессии был выявлен достоверный главный эффект генотипа  $F(1, 104) = 5,89, p = 0,004$  (см. рис. 1, г). Склонность к проявлению вербальной агрессии была выше у носителей генотипа LL ( $20,2 \pm 0,98$ ) по сравнению с носителями генотипов LS ( $16,9 \pm 0,63$ ) и SS ( $15,9 \pm 0,89$ ). Метод контрастов показал, что носители генотипа LL отличаются одновременно и от носителей LS, и от носителей SS генотипов ( $p = 0,002$ ), тогда как люди с генотипами LS и SS по этому показателю между собой не различаются ( $p > 0,37$ ).

## ОБСУЖДЕНИЕ

Частота генотипа SS была достоверно выше в тувинской группе, чем в группе испытуемых из Новосибирска. Этот факт соответствует хорошо известным данным о том, что вероятность встречаемости аллеля S- значительно выше в регионах восточной Азии, тогда как аллель L- чаще встречается у населения Европы (Kunugi *et al.*, 1997; Noskova *et al.*, 2008). Наши результаты показали, что по частоте встречаемости полиморфных аллелей транспортера серотонина русские соответствуют западным европейцам, а тувинцы – жителям азиатских стран, что является тривиальным фактом.

Главный эффект генотипа был статистически достоверен для показателей личностной тревожности, определенных как при имплицитном, так и при эксплицитном тестировании, и для показателя склонности к вербальной агрессии.

Как упоминалось в обсуждении, часть исследователей обнаруживает взаимосвязь между серотониновыми транспортерами и тревожностью (Sen *et al.*, 2004), а другие исследователи преимущественно не находят такой взаимосвязи (Schinka *et al.*, 2004). Соответственно наши данные поддерживают те исследования, которые устанавливают взаимосвязь между полиморфизмом 5-НТТ аллелей и личностной тревожностью.

Однако нами также выявлены сложные многофакторные зависимости эффектов 5-НТТ генотипа от пола, этнической принадлежности и способа тестирования тревожности. При имплицитном тестировании уровня тревожности эффекты пола и этнической принадлежности, а также их взаимодействие оказались недостоверными. При эксплицитном тестировании, напротив, выявились сложные взаимоотношения между всеми этими параметрами, генотипом и тревожностью. В целом тревожность была выше для женщин, чем для мужчин, что соответствует ранее известным данным (Egloff, Schmukle, 2004). Однако гендерные различия в уровне тревожности зависели от этнической принадлежности. В новосибирской группе женщины лишь незначительно отличались от мужчин по уровню тревожности, тогда как у тувинцев мужчины имели значительно меньший уровень эксплицитной тревожности, чем женщины.

Нами обнаружено, что эффект генотипа на уровень тревожности сильно различался у мужчин и женщин из разных этнических групп. Такие различия могут быть объяснены через сравнение «традиционного» и «модернистского» культурных стереотипов. В традиционной культуре проявление страха и тревоги у мужчин оценивается обществом негативно, считается позорным и наказывается, тогда как в модернистской западной культуре к таким проявлениям относятся более лояльно. Поэтому тувинские мужчины с генотипом **SS**, который у русских обоего пола и у тувинских женщин ассоциирован с максимальной тревожностью, показали наименьший уровень эксплицитной тревожности. Такой эффект не наблюдался при имплицитном, подсознательном тестировании уровня тревоги. Фактически такие мужчины продемонстрировали «тревогу показать

тревожными». Можно допустить, что ранее упомянутые расхождения в интерпретации роли серотониновых транспортеров в формировании уровня личностной тревожности у здоровых испытуемых связаны с тем, что разные исследователи подбирали выборки без учета их ценностно-культурных особенностей. При разных сочетаниях «традиционалистов» и «модернистов» в исследуемых выборках могут получиться любые варианты зависимости между транспортерами серотонина и уровнем тревожности.

По различным показателям агрессивности не было обнаружено каких-либо значимых межэтнических различий. Таким образом, социальные проблемы, наблюдаемые в Туве, такие как высокий показатель травматизма и преступности (Россия, 2013), не могут быть непосредственно объяснены высоким уровнем агрессивности тувинцев. Вероятнее всего, объяснение этих проблем может относиться к области контроля над поведением. Генетический эффект был высокодостоверен только для шкалы вербальной агрессии. Высокая вербальная агрессия была свойственна для группы людей (генотип **LL**), у которых наблюдалась наименьшая личностная тревожность. Можно предположить, что взаимодействие факторов тревожности и агрессивности будет зависеть от аллельного полиморфизма серотониновых транспортеров и по-разному проявляться у людей с разным генотипом. Кроме того, выявилась статистическая тенденция к наличию взаимосвязи между полиморфными вариантами серотонинового транспортера и общим уровнем **BAS** (систем активации поведения). Также была выявлена достоверная корреляция между уровнем тревожности и **BAS**. Нам не удалось найти в литературе прямых исследований связи между 5-НТТ и уровнем **BAS**, а также между генотипом и вербальной агрессивностью. Можно гипотетически допустить, что взаимодействие факторов тревожности, агрессивности и **BAS** в регуляции поведения зависит от генетических особенностей испытуемых, различающихся по транспортерам серотонина. В настоящее время эти взаимосвязи остаются неясными и требуют более детальных исследований.

В целом поведенческий эффект полиморфных вариантов гена серотонинового транспортера

ра может быть объяснен на основе теории контроля внимания (Eysenck *et al.*, 2007). Согласно этой теории, существуют индивидуальные различия между здоровыми людьми в способности направлять внимание к определенным объектам внешнего мира или к собственным переживаниям. В литературе имеются данные, что носители генотипа LL **обладают лучшими** способностями к контролю внимания, чем носители генотипа SS (Geurts *et al.*, 2013). По нашим данным, носители генотипа LL **больше предпочитают** реагировать на конфликтные ситуации вербально, но при этом они стремятся к поощрению меньше, чем носители SS. Носители LL показали меньшую склонность к физической агрессии, чем носители SS, **хотя эти различия** были статистически незначимы. Можно гипотетически предположить, что носители LL **лучше** контролируют свое поведение в конфликтных ситуациях и предпочитают разрешать их за счет вербальной, а не физической агрессии. Влияние генотипа на уровень тревожности модулируется гендерными ролями, принятыми в разных социумах. Тувинские женщины с генотипом LL демонстрируют повышенный уровень тревожности при эксплицитном, но не имплицитном тестировании, тувинские мужчины с генотипом SS, наоборот, подавляют внешние симптомы тревоги, а русские носители генотипа LL **имеют** наименьшую степень тревожности вне зависимости от пола. Таким образом, проявление генетически определенной общей способности к самоконтролю поведения меняется в зависимости от того, какое поведение поощряется либо осуждается в определенной человеческой культуре.

В заключение можно сделать выводы, что роль полиморфизма аллелей транспортеров серотонина в формировании уровня личностной тревожности в существенной степени модулируется дополнительными факторами, к которым, в частности, относится пол и социокультурная принадлежность. Можно также допустить сложные многофакторные взаимодействия между генетическими эффектами на уровень тревожности и другими личностными свойствами, такими как различные формы проявления агрессивности, склонность к получению награды или к избеганию наказаний.

## БЛАГОДАРНОСТИ

Работа выполнена при поддержке проекта партнерских фундаментальных исследований СО РАН (проект № 87). Компьютерный анализ и интерпретация данных частично выполнены при поддержке бюджетного проекта VI.61.1.2.

## ЛИТЕРАТУРА

- Ениколопов С.Н., Цибульский Н.П. Психометрический анализ русскоязычной версии опросника диагностики агрессии А. Басса и М. Перри // Психол. журнал. 2007. № 1(28). С. 115–125.
- Enikolopov S.N., Cybulsky N.P. Psychometric analysis of the Russian version of questionnaire for diagnostic of aggression by A. Buss and M. Perry // *Psikhologicheskii Zhurnal*. 2007. No. 1(28). P. 115–125. (In Russian).
- Россия 2013. Статистический справочник. М.: Росстат, 2013. 62 с.
- Russia 2013. Statistical manual. Moscow: Rosstat, 2013. 62 p. (In Russian).
- Слободская Е.Р., Бочаров А.В., Рябиченко Т.И. Взаимодействие агрессивного поведения и тревожности в процессе приспособления подростков: роль фактора пола // Сиб. психол. журнал. 2008. № 29. С. 32–36.
- Sloboskaya E.R., Bocharov A.V., Ryabichenko T.I. Interaction of aggressive behavior and anxiety in the process of adaptation of teenagers: role of gender factor // *Sibirskii Psikhologicheskii Zhurnal*. 2008. No. 29. P. 32–36. (In Russian).
- Ханин Ю.Л. Краткое руководство к шкале реактивной и личностной тревожности Ч.Д. Спилбергера. Л.: ЛНИИФК, 1976. 18 с.
- Khanin Yu.L. Quick guide to C.D. Spielberger's scale of reactive and personal anxiety. Leningrad: LNIIFK, 1976. 18 p. (In Russian).
- Aftanas L.I., Pavlov S.V. Trait anxiety impact on posterior activation asymmetries at rest and during evoked negative emotions: EEG investigation // *Int. J. Psychophysiol*. 2005. V. 55. No. 1. P. 85–94.
- Arango V., Huang Y.Y., Underwood M.D., Mann J.J. Genetics of the serotonergic system in suicidal behavior // *J. Psychiatr. Res.* 2003. V. 37. P. 375–386.
- Balestri M., Calati R., Serretti A., De Ronchi D. Genetic modulation of personality traits: a systematic review of the literature // *Int. Clin. Psychopharmacol.* 2014. V. 29. No. 1. P. 1–15.
- Blakely R.D., De Felice L.J., Hartzell H.C. Molecular physiology of norepinephrine and serotonin transporters // *J. Exp. Biol.* 1994. V. 196. P. 263–281.
- Boerebach B.C., Scheepers R.A., van der Leeuw R.M., Heineman M.J., Arah O.A., Lombarts K.M. The impact of clinicians' personality and their interpersonal behaviors on the quality of patient care: a systematic review // *Int. J. Qual. Health. Care.* 2014. V. 26. No. 4. P. 426–481.
- Cloninger C.R., Adolfsson R., Svrakic N.M. Mapping genes for human personality // *Nat. Genet.* 1996. V. 12. No. 1. P. 3–4.

- Collier D.A., Stober G., Li T., Heils A., Catalano M., Di Bella D., Arranz M.J., Murray R.M., Vallada H.P., Bengel D., Muller C.R., Roberts G.W., Smeraldi E., Kirov G., Sham P., Lesch K.P. A novel functional polymorphism within the promoter of the serotonin transporter gene: possible role in susceptibility to affective disorders // *Mol. Psychiatry*. 1996. V. 1. P. 453–460.
- Dannlowski U., Ohrmann P., Bauer J., Deckert J., Hohoff C., Kugel H., Arolt V., Heindel W., Kersting A., Baune B.T., Suslow T. 5-HTTLPR biases amygdala activity in response to masked facial expressions in major depression // *Neuropsychopharmacology*. 2008. V. 33. P. 418–424.
- Durham L.K., Webb S.M., Milos P.M., Clary C.M., Seymour A.B. The serotonin transporter polymorphism, 5HTTLPR, is associated with a faster response time to sertraline in an elderly population with major depressive disorder // *Psychopharmacology*. 2004. V. 174. P. 525–529.
- Ebstein R.P. The molecular genetic architecture of human personality: beyond self-report questionnaires // *Mol. Psychiatry*. 2006. V. 11. No. 5. P. 427–445.
- Egloff B., Schmukle S.C. Predictive validity of an implicit association test for assessing anxiety // *J. Pers. Soc. Psychol.* 2002. V. 83. No. 6. P. 1441–1455.
- Egloff B., Schmukle S.C. Gender differences in implicit and explicit anxiety measures // *Pers. Individ. Differ.* 2004. V. 36. No. 8. P. 1807–1815.
- Eysenck H. Biological dimensions of personality // *Handbook of Personality: Theory and Research / Ed. L.A. Pervin*. N.Y.: Guilford, 1990. P. 244–276.
- Eysenck H. Dimensions of personality: 16, 5 or 3? Criteria for a taxonomic paradigm // *Pers. Individ. Differ.* 1991. V. 12. No. 8. P. 773–790.
- Eysenck M.W., Derakshan N., Santos R., Calvo M.G. Anxiety and cognitive performance: attentional control theory // *Emotion*. 2007. V. 7. No. 2. P. 336–356.
- Eysenck H.J., Wilson G.D., Jackson C.J. *Manual of the Eysenck Personality Profiler*. Guilford: Psi-Press, 2000. 56 p.
- Gardini S., Cloninger C.R., Venneri A. Individual differences in personality traits reflect structural variance in specific brain regions // *Brain Res. Bull.* 2009. V. 79. No. 5. P. 265–270.
- Gelernter J., Pakstis A.J., Kidd K.K. Linkage mapping of serotonin transporter protein gene SLC6A4 on chromosome 17 // *Hum. Genet.* 1995. V. 95. P. 677–680.
- Geurts D.E., Huys Q.J., den Ouden H.E., Cools R. Serotonin and aversive Pavlovian control of instrumental behavior in humans // *J. Neurosci.* 2013. V. 33. No. 48. P. 18932–18939.
- Gonda X. The serotonin transporter gene and personality: association of the 5-HTTLPR s allele, anxiety, depression and affective temperaments // *Hung. Med. J.* 2008. V. 2. No. 4. P. 639–645.
- Gonda X., Bagdy G. Relationship between serotonin transporter gene 5HTTLPR polymorphism and the symptoms of neuroticism in a healthy population // *Psychiatr. Hung.* 2006. V. 21. No. 5. P. 379–385.
- Greenberg B.D., Li Q., Lucas F.R., Hu S., Sirota L.A., Benjamin J., Lesch K.P., Hamer D., Murphy D.L. Association between the serotonin transporter promoter polymorphism and personality traits in a primarily female population sample // *Am. J. Med. Genet.* 2000. V. 96. P. 202–216.
- Hariri A.R., Drabant E.M., Munoz K.E., Kolachana B.S., Mattay V.S., Egan M.F., Weinberger D.R. A susceptibility gene for affective disorders and the response of the human amygdala // *Arch. Gen. Psychiatry*. 2005. V. 62. P. 146–152.
- Hatfield J., Dula C.S. Impulsivity and physical aggression: examining the moderating role of anxiety // *Am. J. Psychol.* 2014. V. 127. No. 2. P. 233–243.
- Iwata N., Higuchi H.R. Responses of Japanese and American university students to the STAI items that assess the presence or absence of anxiety // *J. Per. Assess.* 2000. V. 74. No. 1. P. 48–62.
- Karg K., Burmeister M., Shedden K., Sen S. The serotonin transporter promoter variant (5-HTTLPR), stress, and depression meta-analysis revisited: evidence of genetic moderation // *Arch. Gen. Psychiatry*. 2011. V. 68. P. 444–454.
- Kato T. Molecular genetics of bipolar disorder and depression // *Psychiatry Clin. Neurosci.* 2007. V. 61. P. 3–19.
- Knyazev G.G., Bocharov A.V., Levin E.A., Savostyanov A.N., Slobodskoj-Plusnin J.Y. Anxiety and oscillatory responses to emotional facial expressions // *Brain Res.* 2008. V. 1227. P. 174–188.
- Kunugi H., Hattori M., Kato T., Tatsumi M., Sakai T., Sasaki T., Hirose T., Nanko S. Serotonin transporter gene polymorphisms: ethnic difference and possible association with bipolar affective disorder // *Mol. Psychiatry*. 1997. V. 2. No. 6. P. 457–462.
- Lesch K.P. Molecular biology, pharmacology, and genetics of the serotonin transporter: psychobiological and clinical implications // *Serotonergic Neurons and 5-HT Receptors in the CNS / Eds H.G. Baumgarten, M. Gothert*. N.Y.: Springer, 1997. P. 671–705.
- Lesch K.P., Bengel D., Heils A., Sabol S.Z., Greenberg B.D., Petri S., Benjamin J., Müller C.R., Hamer D.H., Murphy D.L. Association of anxiety-related traits with a polymorphism in the serotonin transporter gene regulatory region // *Science*. 1996. V. 274. No. 5292. P. 1527–1531.
- McCrae R.R., Costa P.T. Jr., Ostendorf F., Angleitner A., Hrebicková M., Avia M.D., Sanz J., Sánchez-Bernardos M.L., Kusdil M.E., Woodfield R., Saunders P.R., Smith P.B. Nature over nurture: temperament, personality, and life span development // *J. Pers. Soc. Psychol.* 2000. V. 78. No. 1. P. 173–186.
- Miller J.D., Lynam D.R. Psychopathy and the Five-factor model of personality: a replication and extension // *J. Pers. Assess.* 2003. V. 81. No. 2. P. 168–178.
- Murphy D.L., Lerner A., Rudnick G., Lesch K.P. Serotonin transporter: gene, genetic disorders, and pharmacogenetics // *Mol. Interv.* 2004. V. 4. P. 109–123.
- Noskova T., Pivac N., Nedic G., Kazantseva A., Gaysina D., Faskhutdinova G., Gareeva A., Khalilova Z., Khusnutdinova E., Kovacic D.K., Kovacic Z., Jokic M., Seler D.M. Ethnic differences in the serotonin transporter polymorphism (5-HTTLPR) in several European populations // *Progr. Neuropsychopharmacol. Biol. Psychiatry*. 2008. V. 32. No. 7. P. 1735–1739.
- Popova N.K. From genes to aggressive behavior: the role of serotonergic system // *Bioessays*. 2006. V. 28. P. 495–503.
- Porcelli S., Fabbri C., Serretti A. Meta-analysis of serotonin transporter gene promoter polymorphism (5-HTTLPR) association with antidepressant efficacy // *Eur. Neuropsychopharmacol.* 2012. V. 22. P. 239–258.

- Scarpa A., Raine A. Psychophysiology of anger and violent behavior // *Psychiatr. Clin. North Am.* 1997. V. 20. No. 2. P. 375–394.
- Schinka J.A., Busch R.M., Robichaux-Keene N. A meta-analysis of the association between the serotonin transporter gene polymorphism (5-HTTLPR) and trait anxiety // *Mol. Psychiatry.* 2004. V. 9. No. 2. P. 197–202.
- Schnabel K., Banse R., Asendorpf J.B. Assessment of implicit personality self-concept using the implicit association test (IAT): concurrent assessment of anxiousness and anger // *Brit. J. Soc. Psychol.* 2006. V. 45. No. 2. P. 373–396.
- Sen S., Burmeister M., Ghosh D. Meta-analysis of the association between a serotonin transporter promoter polymorphism (5-HTTLPR) and anxiety-related personality traits // *Am. J. Med. Genet. B. Neuropsychiatr Genet.* 2004. V. 127B. No. 1. P. 85–89.
- Slobodskaya H.R., Safronova M.V., Knyazev G.G., Wilson G.D. Reactions of Russian adolescents to reward and punishment: a cross-cultural study of the Gray–Wilson Personality Questionnaire // *Personality and Individual Differences.* 2001. V. 1. No. 7. P. 1211–1224.
- Teige S., Schnabel K., Banse R., Asendorpf J.B. Assessment of multiple implicit self-concept dimensions using the extrinsic affective Simon task (EAST) // *Europ. J. Pers.* 2004. V. 18. No. 6. P. 495–520.
- Veenstra-VanderWeele J., Anderson G.M., Cook E.H., Jr. Pharmacogenetics and the serotonin system: initial studies and future directions // *Eur. J. Pharmacol.* 2000. V. 410. P. 165–181.

## ASSOCIATION OF ANXIETY LEVEL WITH POLYMORPHIC VARIANTS OF THE SEROTONIN TRANSPORTER GENE IN RUSSIANS AND TUVINIANS

A.N. Savostyanov<sup>1,5,6</sup>, V.S. Naumenko<sup>2</sup>, N.A. Sinyakova<sup>2</sup>, M.N. L'vova<sup>2</sup>, E.A. Levin<sup>4</sup>,  
M.S. Zaleshin<sup>5</sup>, U.N. Kavay-ool<sup>3</sup>, V.A. Mordvinov<sup>2</sup>, N.A. Kolchanov<sup>2</sup>, L.I. Aftanas<sup>1</sup>

<sup>1</sup> State Research Institute of Physiology and Fundamental Medicine  
SB RAMS, Novosibirsk, Russia, e-mail: alexander.savostyanov@gmail.com;

<sup>2</sup> Institute of Cytology and Genetics SB RAS, Novosibirsk, Russia;

<sup>3</sup> Tuvan State University, Kyzyl, Tyva Republic, Russia;

<sup>4</sup> Academician E.N. Meshalkin Novosibirsk Research Institute of Circulation Pathology,  
Novosibirsk, Russia;

<sup>5</sup> National Research Tomsk State University, Tomsk, Russia;

<sup>6</sup> Novosibirsk State University, Novosibirsk, Russia

### Summary

The association of the anxiety level trait with polymorphic variants of the serotonin transporter (5-HTT) gene was studied in 57 Russians and 62 Tuvinians. Polymorphic variants of the 5-HTT gene were identified by allele-specific PCR with DNA extracted from the blood of the subjects. The level of explicit anxiety was measured by the Spielberger–Khanin test, and implicit anxiety, by the associative implicit test. Additionally, the indices of aggressiveness, impulsiveness, behavioral activation and behavioral inhibition systems (BAS and BIS) were measured in each subject. The frequency of occurrence of the S-allele of the 5-HTT gene in the Tuvinians was significantly higher, whereas the L-allele was found more often in the Russians. The people with the LL genotype had lower levels of both explicit and implicit anxiety, whereas heterozygotic subjects showed intermediate anxiety levels. The factors of gender and ethnical group had not effect on implicit anxiety, but showed associations with explicit anxiety. The Tuvinian men with the SS genotype showed the lowest level of explicit anxiety, whereas the Russian men with same genotype had the highest anxiety level. Inter-group differences in anxiety level were not detected in women with the SS genotype. Also, associations of polymorphic variants of 5-HTT genes with indices of BAS and verbal aggressiveness were revealed. Our results can be interpreted as indices of differences in the direction of anxiety in different cultures. Presumably, genetically highly anxious Tuvinian men are afraid to show fear because manifestation of fear is condemned in their social environment.

**Key words:** trait anxiety, polymorphic variants of the serotonin transporter gene, ethnic differences.