

ФИЗИОЛОГИЯ

ОСОБЕННОСТИ АНАЛИЗА ИНФОРМАЦИИ МОЗГОМ У НОСИТЕЛЕЙ РАЗНЫХ ВАРИАНТОВ ГЕНА ТРАНСПОРТЕРА СЕРОТОНИНА

О.В.Сысоева, Н.В.Малюченко*, К.С.Смирнов,
В.А.Шлепцова**, А.М.Иваницкий, А.Г.Тоневицкий**

*Институт высшей нервной деятельности и нейрофизиологии РАН; *Биологический факультет МГУ им. М.В.Ломоносова; **Всероссийский НИИ физической культуры и спорта, Москва*

Изучали связь мозговых процессов, предположительно лежащих в основе агрессивности, с вариантами гена транспортера серотонина у мужчин. Установлено, что у носителей более активного варианта этого гена повышен общий индекс агрессивности, а также увеличен компонент потенциала мозга негативность рассогласования, отвечающий за автоматическую детекцию различий, и уменьшен компонент П300, характеризующий непроизвольное внимание и когнитивный контроль.

Ключевые слова: агрессивность, восприятие, вызванные потенциалы, генотип транспортера серотонина

Изучали мозговые процессы, предположительно лежащие в основе агрессивности человека: такие компоненты усредненной активности мозга, вызванной внешним стимулом (вызванный потенциал — ВП), как негативность рассогласования (НР) и позитивный компонент с латенцией около 300 мс (П300). Показано, что у преступников, осужденных за правонарушения, связанные с насильственными действиями, компонент П300 имеет меньшую амплитуду, чем у правонарушителей, преступления которых не связаны с насилием (например, мошенничество) [3]. Предполагалось, что анализ информации у агрессивных преступников обрывается раньше, и они переходят к действиям, не закончив анализ ситуации. Показано также, что компонент НР больше у импульсивных индивидов [4]. На основе этих и других данных было высказано предположение о двойной природе агрессивности, которая может быть обусловлена как большей чувствительностью к сенсорной информации, так и меньшим когнитивным контролем. Также известна связь агрессивности с работой серотонинергической системы [6].

Цель исследования — выявить особенности анализа информации мозгом у носителей разных

генотипов гена транспортера серотонина (5-НТТ) и проследить их связь с агрессивностью.

МЕТОДИКА ИССЛЕДОВАНИЯ

ЭЭГ записывали с помощью 256-канального энцефалографа “Electrical Geodesics”. Частота квантования составляла 500 Гц, референтный электрод — Cz. После записи ЭЭГ фильтровалась в диапазоне 1–30 Гц и пересчитывалась на усредненный референт. В работе использована модифицированная нами “оптимальная парадигма” для получения компонента НР [8], которая заключается в том, что в достаточно короткий промежуток времени можно записать НР на изменение стимула и по длительности, и по частоте, и по интенсивности, также варьируя и степень различия между девиантным и стандартным стимулами. Наша модификация этой схемы исследования заключалась в том, что параллельно испытуемый должен был запоминать предъявляемые на экране монитора слова (приблизительно 1 раз в 2 с). Звуковые стимулы предъявлялись каждые 500 мс через наушники. В качестве звуковых стимулов использовали гармонические тоны: стандартный стимул имел основную частоту 1000 Гц, интенсивность — 60 дБ над субъективным порогом, длительность — 75 мс. Девиантные

стимулы могли отличаться по основной частоте (1050, 1200 Гц), интенсивности (50, 45 дБ) и длительности (50 и 25 мс). Всего было 240 стандартных стимулов и по 40 звуков разного типа девиации. Стандартные и девиантные стимулы чередовались: за каждым стандартным стимулом следовал девиантный, подряд не могли идти два девиантных стимула одного типа. Для статистического анализа амплитуду компонентов НР и П300 рассчитывали как среднюю в интервалах 120–160 мс и 280–320 мс соответственно.

В эксперименте приняли участие 40 мужчин (18–32 года), у которых предварительно брали кровь на анализ генотипа 5-НТТ. Материалом для генетического исследования служили образцы венозной крови. Изменение гена 5-НТТ в промоторном регионе определяли с помощью ПЦР на основе идентификации различий в длине продуктов ПЦР каждого аллеля. Подробно протокол выделения и праймеры, а также программа для проведения ПЦР-амплификации описаны ранее [1], как и метод генотипирования [1]. 5-НТТ удаляет серотонин из синаптической щели и определяет величину и продолжительность сигнала на постсинаптической мембране. Одним из значимых вариантов, влияющих на активность этого белка, является промоторный полиморфизм 5-НТТ, который может быть представлен в двух формах: L-аллелем из 16 элементов и S-аллелем из 14 повторяющихся элементов, каждый из которых состоит из 20–23 п.о. Полиморфизм приводит к различиям в концентрации матричной РНК, плотности белка на мембране. S-аллель соответствует меньшей степени транскрипции, и, соответственно, у носителей S-аллеля белок в меньшей степени представлен на мембране, чем у L-носителей. Это ведет к меньшему обратному захвату серотонина, и, как следствие, к большей возможности активировать специфичные ему рецепторы.

Испытуемые также заполняли психологический опросник на агрессивность (Басса—Дарки в адаптации Осницкого) [2]. Исследование одобрено местным этическим комитетом.

РЕЗУЛЬТАТЫ ИССЛЕДОВАНИЯ

Общий индекс агрессивности оказался значимо увеличенным у носителей LL-генотипа по сравнению с SS (65 ± 3 и 55 ± 5 соответственно, $p < 0.05$), что соотносится с данными о связи агрессивности с серотонинергической системой [6].

Компонент НР в наших записях имел типичную для него топографию распределения мозговой активности с негативностью во фронтальных

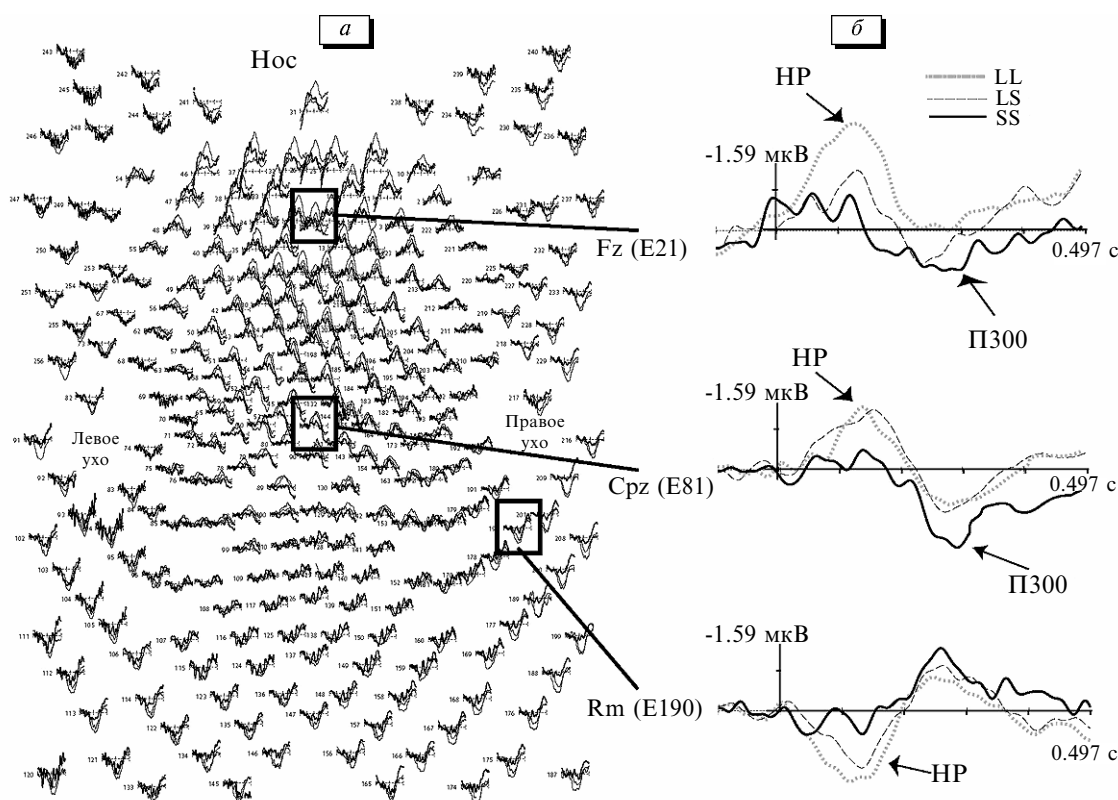
отведениях и позитивностью в районе мастиоидов. Результаты многочисленных исследований свидетельствуют о том, что подобная инверсия фазы объясняется тем, что мозговые генераторы НР находятся билатерально в слуховой (*supratemporal gyrus* — STG), а также фронтальной коре [12].

Установлено, что амплитуда компонента НР в ответ на любое изменение стандартного звука максимальна у носителей LL-варианта гена 5-НТТ и значимо меньше у носителей LS-генотипа, достигая минимального значения у носителей SS-генотипа (рисунок). Причем данная ситуация характерна как для фронтальных отведений, где амплитуда НР рассчитывается по негативному компоненту, так и для мастиоидов, где данный компонент становится позитивным, что, как уже отмечалось, характерно для НР ($p < 0.05$).

Отдельно проанализирована связь генотипа с ВП на разные типы изменения стимула по частоте, длительности и интенсивности. Так, оказалось, что хотя связь НР с генотипом 5-НТТ сохраняется для всех типов девиантности, статистической значимости она достигает только для больших изменений по длительности и частоте, но не по интенсивности. Это свидетельствует о возможных разных механизмах возникновения компонента НР на разные типы различий, что предполагалось и раньше [5]. Также отклонение по интенсивности может субъективно восприниматься как меньшее.

НР является одним из устойчивых типологических параметров. Этот компонент возникает при появлении отличающегося, “неожиданного” стимула среди регулярно повторяющихся звуков. Причем амплитуда этого компонента коррелирует со степенью различия между регулярными и девиантными стимулами. Более того, этот компонент не связан с вниманием к стимулу и возникает даже в том случае, когда человек игнорирует предъявляемые звуки. Таким образом, эта волна ВП отражает автоматический, произвольный анализ сенсорной информации. В экспериментальных исследованиях показано, что этот компонент снижен у больных дислексией, шизофренией, болезнью Паркинсона [13]. Как уже отмечалось, у здоровых испытуемых увеличение данного компонента связывается с импульсивностью [4].

Компонент НР также связывают с серотонинергической системой, хотя единого мнения по этому вопросу пока нет. Показано, что при угнетении содержания серотонина в мозге амплитуда компонента НР уменьшается, хотя при действии псилоцибина — агониста 5-НТ_{2a}-рецепторов — изменения амплитуды НР не обнаружено [14].



Распределение потенциалов мозга в ответ на предъявление звука у носителей разных вариантов гена 5-HTT (разностные потенциалы мозга, полученные путем вычитания ВП в ответ на стандартный звуковой стимул из такового в ответ на девиантный стимул).

a — потенциалы для 256 регистрируемых каналов, *б* — увеличенные ответы для каналов Fz, Cpz и Rm. SS — разностные потенциалы мозга для носителей SS-генотипа гена 5-HTT; LS — разностные потенциалы мозга для носителей LS-генотипа гена 5-HTT; LL — разностные потенциалы мозга для носителей LL-генотипа гена 5-HTT. Стрелки — значимые различия в исследуемых компонентах HP и П300.

За компонентом HP, возникающим примерно через 100–200 мс после предъявления стимула, часто следует позитивный компонент П300, который связывают с вниманием к стимулу, рабочей памятью, когнитивным усилием [10]. В использованной нами парадигме, описанной выше, когда внимания к звукам не требовалось, этот позитивный компонент отражает степень непроизвольного внимания к девиантному стимулу. В других работах высказано предположение о том, что снижение амплитуды этой волны отражает ослабление тормозных процессов [15].

Компонент П300 у носителей SS-генотипа был увеличен по сравнению с LL-вариантом гена 5-HTT во фронтальных, центральных и центрально-париетальных отделах ($p < 0.05$; рисунок). Это может свидетельствовать о том, что центр тяжести в анализе внешней информации перенесен у носителей SS-генотипа с более раннего автоматического этапа на более поздний, связанный с когнитивным контролем. Следует отметить, что при этом изменялась только амплитуда. Ла-

тентность компонента П300 в нашем исследовании значимо не отличалась у носителей разных вариантов гена 5-HTT.

Таким образом, носители LL-генотипа, у которых более активен данный ген, и, следовательно, серотонин в большей степени подвергается обратному захвату из синаптической щели, обладают большей чувствительностью к внешней стимуляции, более точной непроизвольной детекцией различий даже при отсутствии сознательного контроля. В то же время компонент П300 у носителей LL-генотипа меньше, чем у носителей SS-генотипа. Это может свидетельствовать о том, что носители SS-генотипа обрабатывают информацию с использованием больших когнитивных ресурсов. Возможны два объяснения этого феномена: 1) сам стимул может казаться более “сложным”, что приводит к включению дополнительных ресурсов фронтальной коры; 2) для носителей SS-генотипа характерно стремление к более углубленному анализу поступающей информации. Именно такой более серьезный

анализ внешней информации, возможно, и лежит в основе отказа от импульсивных поступков, часто имеющих агрессивную направленность.

Разница в стратегиях анализа внешней, нерелевантной информации не влияла на выполнение основного задания на запоминание слов — количество запомненных слов у носителей LL- и SS-генотипов значимо не различается (14 и 11 слов при воспроизведении, 31 и 29 слов при узнавании с подсказкой соответственно). Эти данные могут свидетельствовать о независимости исследуемых компонентов от сознательного переключения внимания от звуковых стимулов к зрительно предъявляемым словам, иначе задание на запоминание слов должно было привести к уменьшению запомненных слов.

Работа поддержана государственным контрактом № 02.512.11.2230 Федерального агентства по науке и инновациям Министерства образования и науки Российской Федерации.

ЛИТЕРАТУРА

1. Малюченко Н.В., Сысоева О.В., Ведяков А.М. и др. // Журн. высш. нервн. деят. 2007. Т. 57, № 3. С. 276-281.
2. Осницкий А.К. // Вопр. психол. 1994. Т. 3. С. 61-68.
3. Bernat E., Hall J., Steffen B., Patrick C.Y. // Int. J. Psychophysiol. 2007. Vol. 66, N 2. P. 161-167.
4. Franken H., Nijis I., Van Strien J. // Biol Psy. 2005. Vol. 70. P. 161-167.
5. Giard M., Lavikainen J., Reinikainen K. et al. // J. Cogn. Neurosci. 1995. Vol. 7. P. 133-143.
6. Giammanco M., Tabacchi G., Giammanco S. et al. // Med. Sci. Monit. 2005. Vol. 11, N 4. P. 136-145.
7. Kähkönen S., Mäkinen V., Jääskeläinen I. et al. // Psychiatry Res. 2005. Vol. 138, N 1. P. 61-74.
8. Näätänen R., Pakarinen S., Rinne T., Takegata R. // Clin Neurophysiol. 2004. Vol. 115, N 1. P. 140-144.
9. Pekkonen E., Hirvonen J., Jääskeläinen P. et al. // Neuroimage. 2001. Vol. 14, N 4. P. 376-382.
10. Polich J. // Clin. Neurophysiol. 2007. Vol. 118, N 10. P. 2128-2148.
11. Rinne T., Alho K., Ilmoniemi R.J. et al. // Neuroimage. 2000. Vol. 12, N 1. P. 14-19.
12. Sysoeva O.V., Maluchenko N.V., Timofeeva M.A. et al. // Int. J. Psychophysiol. 2009. Vol. 72, N 2. P. 173-178.
13. Umbricht D., Krljes S. // Schizophrenia Res. 2005. Vol. 76, N 1. P. 1-23.
14. Umbricht D., Vollenweider F.X., Schmid L. et al. // Neuropsychopharmacology. 2003. Vol. 28, N 1. P. 170-181.
15. Vedeniapin A., Anokhin A., Sirevaag E. et al. // Psych. Res. 2001. Vol. 101, N 2. P. 145-156.

Получено 09.07.09