

<https://doi.org/10.25557/2073-7998.2025.07.57-60>

Анализ взаимосвязи полиморфного варианта rs1466662 в гене DCHS2 с личностными характеристиками студентов, определёнными по шестнадцатифакторному опроснику Кеттелла (16PF)

Марусин А.В.¹, Корнетов А.Н.², Сваровская М.Г.¹, Бочарова А.В.¹, Степанов В.А.¹

1 – Томский национальный исследовательский медицинский центр Российской академии наук, Научно-исследовательский институт медицинской генетики 634050, г. Томск, Россия, ул. Набережная реки Ушайки, д. 10

2 – Сибирский государственный медицинский университет 634055, г. Томск, Россия, Московский тракт, д. 2

С целью выявить личностные факторы, связанные с полиморфным маркером подверженности к болезни Альцгеймера, проанализирована взаимосвязь количественных признаков характера, определяемых по психодиагностической методике Кеттелла (16-факторный личностный опросник, 16PF), с полиморфным вариантом rs1466662 в гене *DCHS2*. Образцы ДНК от 172 студентов были прогенотипированы методом масс-спектрометрии MALDI-TOF. Полученные данные обработаны с использованием непараметрического теста Краскела-Уоллиса. Установлены неслучайные ассоциации с фактором А (замкнутость – общительность) в общей выборке студентов медицинского вуза при кодоминантном типе наследования ($p=0,018$). У юношей выявлена связь этого варианта с фактором F (сдержанность – экспрессивность) при аутосомно рецессивном типе наследования ($p=0,016$), а у девушек – с фактором F4 (конформность – независимость) для сверхдоминантного типа наследования ($p=0,031$). Полученные результаты, вероятно, свидетельствуют о частично пересекающейся генетической компоненте подверженности к болезни Альцгеймера и вариативности личностных признаков.

Ключевые слова: генетический полиморфизм, подверженность, болезнь Альцгеймера, количественные признаки, черты характера.

Для цитирования: Марусин А.В., Корнетов А.Н., Сваровская М.Г., Бочарова А.В., Степанов В.А. Анализ взаимосвязи полиморфного варианта rs1466662 в гене *DCHS2* с личностными характеристиками студентов, определёнными по шестнадцатифакторному опроснику Кеттелла (16PF). *Медицинская генетика* 2025; 24(7): 57-60.

Автор для корреспонденции: Марусин Андрей Викторович; **e-mail:** andrey.marusin@medgenetics.ru

Финансирование. Исследование выполнено при финансовой поддержке РФФИ в рамках научного проекта № 20-015-00397.

Конфликт интересов. Авторы заявляют об отсутствии конфликта интересов.

Поступила: 15.07.2025

Принята: 30.07.2025

Association analysis of the of the rs1466662 polymorphic variant in the DCHS2 gene with personal characteristics of students determined by sixteen Catell factor questionnaire (16PF)

Marusin A.V.¹, Kornetov A.N.², Svarovskaya M.G.¹, Bocharova A.V.¹, Stepanov V.A.¹

1 – Research Institute of Medical Genetics, Tomsk National Research Medical Center of the Russian Academy of Sciences 10, Nab. Ushaiki, Tomsk, 634050, Russian Federation

2 – Siberian State Medical University of the Ministry of Health of the Russian Federation 2, Moscow tract, Tomsk, 634055, Russian Federation

The goal is to identify personality factors associated with a polymorphic marker of susceptibility to Alzheimer's disease. The relationship between quantitative character traits determined using Cattell's psychodiagnostic method (16 factor personality questionnaire, 16PF) and the polymorphic variant rs1466662 in the *DCHS2* gene was analyzed. DNA samples from 172 students were genotyped by MALDI-TOF mass spectrometry. The obtained data were processed by the nonparametric Kruskal-Wallis test. Non-random associations were established with factor A (withdrawal – sociability) in the general sample of medical university students under a codominant type of inheritance ($p = 0.018$). A connection was found between this variant and factor F (restraint – expressiveness) for an autosomal recessive type of inheritance ($p = 0.016$) in males, and factor F4 (conformity – independence) under an overdominant type of inheritance ($p = 0.031$) in females. The findings likely indicate a partially overlapping genetic component of susceptibility to Alzheimer's disease and variability in personality traits.

Keywords: genetic polymorphism, susceptibility, Alzheimer's disease, quantitative traits, character traits.

For citation: Marusin A.V., Kornetov A.N., Svarovskaya M.G., Bocharova A.V., Stepanov V.A. Association analysis of the of the rs1466662 polymorphic variant in the *DCHS2* gene with personal characteristics of students determined by sixteen Catell factor questionnaire (16PF). *Medical genetics [Medicinskaya genetika]*. 2025; 24(7): 57-60. (In Russian).

Corresponding author: Andrey V. Marusin; **e-mail:** andrey.marusin@medgenetics.ru

Funding. The study was carried out with the financial support of project No. 20-015-00397 of the Russian Foundation for Basic Research.

Conflict of Interest. The authors declare no conflict of interest.

Received: 15.07.2025

Accepted: 30.07.2025

Введение

Генетика человека играет ключевую роль в понимании различных аспектов здоровья, в том числе в поведенческих расстройствах. Полиморфные варианты генов могут влиять на индивидуальные характеристики личности и предрасположенность к различным заболеваниям. Один из таких генов, вызывающих повышенный интерес у исследователей, — ген *DCHS2* (Dachous Cadherin-Related 2), кодирующий большой белок, который содержит множество доменов кадгерина и, вероятно, участвует в клеточной адгезии. Последние исследования показали, что ген *DCHS2* может иметь важное значение для интерпретации связи с различными многофакторными признаками, в частности, с болезнью Альцгеймера (AD). В широкогеномном исследовании AD Kamboh M.I. с соавт. выявлен наиболее значимый для AD однонуклеотидный полиморфизм SNP, расположенный в гене *DCHS2* на хромосоме 4q31.3 (rs1466662; $p=4,95E-07$) [1].

Ген *DCHS2* содержит 260 058 п.н. Полиморфный вариант rs1466662 гена *DCHS2* локализован в интроне в позиции 154426241 и вызывает замену аденина на тимин. По базе данных генов человека «GeneCards» белок *DCHS2* является кальций-зависимым и находится на клеточной мембране. Он участвует в биологических процессах межклеточной адгезии, пролиферации мезенхимальных клеток и развитии нефронов [2].

Сегодня многие исследования сосредоточены на выявлении специфических генов, влияющих на поведенческие параметры, такие как личность и интеллект, а также на такие расстройства, как аутизм, гиперактивность, депрессия и шизофрения. Объединенные данные популяционных исследований в Европе показывают, что распространенность когнитивных нарушений среди людей старше 65 лет составляет 6,4 % для деменции и 4,4 % для AD. При исследовании национальной выборки в США людей в возрасте >70 лет распространенность AD составила 9,7 %. [3].

Опросник Кеттелла (шестнадцатифакторный личностный опросник, 16PF) является одним из самых распространенных опросников для оценки индивидуально-психологических качеств [4, 5]. Он также может быть полезным инструментом в исследованиях, связанных с AD.

В данной статье мы сосредоточились на рассмотрении ассоциаций между геном *DCHS2*, результатами тестирования по 16PF и AD с целью расширения наших знаний о генетических основах этого заболевания.

Методы

Объект исследования. Образцы биологического материала (крови) были получены с добровольного информированного согласия от студентов IV-го курса Сибирского государственного медицинского университета (г. Томск). Всего в исследовании приняли участие 172 человека (129 женщин и 43 мужчины) в возрасте от 20 до 29 лет. Более 90% выборки составили русские. ДНК выделяли стандартным фенол-хлороформным методом [6]. Участники обследованы с помощью 16PF.

Генотипирование полиморфного варианта rs1466662 в гене *DCHS2* проведено методами мультиплексной ПЦР и масс-спектрометрии MALDI-TOF на платформе Sequenom MassArray (Agena BioScience, США) [7] в Центре коллективного пользования НИИ медицинской генетики ТНИМЦ.

Статистические методы. Соответствие распределения генотипов равновесию Харди-Вайнберга, оценку наблюдаемой и ожидаемой гетерозиготности проводили общепринятыми методами популяционной биометрии [8]. Для анализа связи изученных полиморфных вариантов с количественными признаками использован непараметрический критерий — ранговый тест Краскела-Уоллиса. Принят 5% уровень статистической значимости. Все расчеты выполнены в программе «Statistica 10.0».

Результаты

Количественный состав генотипов в изученном локусе *DCHS2* был представлен следующим образом: 71 (AA), 74 (ТА) и 27 (ТТ). Наблюдаемая и ожидаемая гетерозиготности составили 43,3 и 46,7 %, соответственно. Распределение генотипов соответствовало равновесию Харди-Вайнберга ($\chi^2=1,08$; $p=0,298$). В ходе проведённого исследования полиморфного варианта rs1466662 (*DCHS2*) показаны ассоциации с факторами А (замкнутость – общительность; $p=0,018$), F (сдержанность – экспрессивность; $p=0,030$), F4 (конформность – независимость; $p=0,035$) по тесту 16PF.

Однако при анализе межполовых отличий по изученным факторам была выявлена статистически значимая разница девушек и юношей по факторам F ($5,2 \pm 1,8$ и $4,4 \pm 2,3$; $p=0,043$) и F4 ($6,6 \pm 1,7$ и $5,9 \pm 1,8$; $p=0,023$, соответственно). Здесь и далее показаны средние значения и стандартные отклонения баллов шкалы.

В работе также было проведено раздельное для мужчин и женщин исследование SNP rs1466662. Для этого использовано четыре вида анализа наследуемости: а) кодоминантный, когда оба аллеля (1, 2) влияют на фенотип (тестируются три генотипа в двухаллельной системе между собой, 11 : 12 : 22); б) доминантный – минорный (редкий) аллель в гомо- и гетерозиготном состоянии тестируется против распространённого аллеля (11 : 12+22); в) рецессивный – редкий аллель в гомозиготном состоянии тестируется против распространённого аллеля в гомо- и гетерозиготном состоянии (11+12 : 22); г) сверхдоминирование – гомозиготы против гетерозигот (11+22 : 12). Выявлены статистически значимые ассоциации фактора F у юношей при аутосомно-рецессивном типе наследования ($p=0,016$) и фактора F4 у девушек при сверхдоминантном типе наследования ($p=0,031$). Все остальные варианты анализа не обнаружили преодоления принятого уровня значимости 5%.

Обсуждение

Статистически значимое различие по фактору А (замкнутость – общительность) обусловлено тем, что рецессивные гомозиготы ТТ имеют максимальный ($6,3 \pm 1,5$), гетерозиготы ТА – промежуточный ($5,9 \pm 1,9$) и доминантные гомозиготы АА – минимальный ($5,1 \pm 2,1$) средний балл шкалы. В исследовании Барского В.И. с соавт. при анализе ассоциаций полиморфных маркеров генов дофаминергической и серотонинергической систем мозга с личностными характеристиками подростков по данной шкале не выявлено

статистически значимых связей [9], но было обнаружено, что девочки более общительны по сравнению с мальчиками ($p<0,05$). Возможно, межполовые различия по шкале А нивелируются с возрастом или это обусловлено особенностями формирования выборов. Также известно, что одной из поддерживающих терапий при АД является общение с близко знакомыми больному людьми.

После проведённого однофакторного дисперсионного анализа у мужчин по фактору F при тестировании гипотезы аутосомно-рецессивного типа наследования и у женщин – по фактору F4 (по гипотезе сверхдоминирования) наблюдается значительное увеличение порога уровня статистической значимости. У мужчин показано, что носители рецессивного генотипа ТТ обладают большей экспрессивностью $6,0 \pm 2,0$ ($n=9$) по сравнению с носителями генотипов АА+ТА, которые проявляют большую сдержанность ($3,9 \pm 2,2$; $n=43$; $p=0,014$). У женщин носители гомозиготных генотипов ТТ+АА (74) в среднем были более независимы ($6,9 \pm 1,6$) по сравнению с большим конформизмом у гетерозигот ТА (53; $6,1 \pm 1,7$; $p=0,009$). В доступных литературных источниках не обнаружено данных о взаимосвязях сдержанности – экспрессивности (F) мужчин и конформности – независимости (F4) женщин с генетической изменчивостью, так же, как и с АД.

Для архивирования и распространения данных и результатов исследований взаимодействия генотипа и фенотипа у людей была разработана база данных генотипов и фенотипов (The database of Genotypes and Phenotypes, dbGaP). Согласно dbGaP частота аллеля А в выборке из мировой популяции (84 302 человека) составляет 61,1%. Вероятно, этот аллель является предковым, и его частота колеблется в широких пределах по всему миру, что косвенно указывает на действие направленного отбора. В Европе частота аллеля А равна 65%, Африке 91%, Восточной и Южной Азии 28 и 68%, Латинской Америке 63–76% [10].

В исследовании Vieira R.N. с соавт. в выборке пожилых бразильцев также была показана ассоциация этого генетического маркера с лёгкими когнитивными нарушениями (aMCI, $n=79$), АД ($n=299$) по сравнению с контрольной группой ($n=143$). При этом в группах aMCI и АД наблюдалось накопление аллеля А [11]. По данным GWAS из базы «GeneCard» отдельные варианты в гене *DCHS2* ассоциированы с морфологией лица, уровнем фибриногена, морфологией нижней части лица, размером мозга и морфологией носа [2].

Таким образом, в ходе настоящего исследования был проведён анализ взаимосвязи признаков, оценивающих

особенности личности по психодиагностическому инструменту — тесту Кеттелла, с полиморфным вариантом rs1466662 в гене *DCHS2*. Ранее этот вариант по данным GWAS ассоциировал с AD. Установлены неслучайные ассоциации с фактором А (замкнутость — общительность) в общей выборке студентов. У юношей выявлена связь этого варианта с фактором F (сдержанность — экспрессивность) при аутосомно-рецессивном типе наследования, а у девушек — с фактором F4 (конформность — независимость) для сверхдоминантного типа наследования. Данные об индивидуальной генотипической изменчивости изученного полиморфного маркера, могут быть востребованы при лечении психических расстройств. Полученные результаты свидетельствуют о частично пересекающейся генетической компоненте подверженности к AD и вариативности личностных признаков.

Литература

- Sweet R.A., Feingold E., DeKosky S.T. et al. Genome-wide association analysis of age-at-onset in Alzheimer's disease. *Mol Psychiatry*. 2012;17(12):1340–1346. DOI: 101038/mp2011135
- <https://www.genecards.org/cgi-bin/carddispl?gene=DCHS2>
- Qiu Ch., Kivipelto M., von Strauss E. Epidemiology of Alzheimer's disease: occurrence, determinants, and strategies toward intervention *Dialogues Clin Neurosci*. 2009;11(2):111–128 DOI: 1031887/DCNS2009112/cqiu
- Капустина А.Н. Многофакторная личностная методика Р. Кеттелла. СПб.: Речь, 2004:104.
- Cattell R.B., Eber H.W., Tatsuoka M.M. Handbook for the sixteen personality factor questionnaire (16PF). Illinois, 1970:700.
- Maniatis T., Fritsch E.E., Sambrook J. Molecular cloning: a laboratory manual Cold Spring Harbor Laboratory, 1982: 545.
- Степанов В.А., Трифонова Е.А. Мультиплексное генотипирование однонуклеотидных полиморфных маркеров методом MALDI-TOF масс-спектрометрии: частоты 56 SNP в генах иммунного ответа в популяциях человека. Молекулярная биология. 2013;(47):976-986.
- Животовский Л.А. Популяционная биометрия. М: Наука, 1991:270.
- Барский В.И., Аксенова М.Г., Козлова О.Б. и др. Анализ ассоциаций полиморфных маркеров генов дофаминергической (DRD2/ANKK1) и серотонинергической (HTR2A) систем мозга с личностными характеристиками подростков. Экологическая генетика. 2010;8(2):9-17. DOI: 1017816/ecogen829-17
- https://www.ncbi.nlm.nih.gov/snp/rs1466662#frequency_tab
- Vieira R.N., Ávila R., de Paula J.J. et al. *Int J Geriatr Psychiatry*. 2016;31(12):1337-1344. DOI: 101002/gps4440
- Szklarczyk D., Gable A.L., Lyon D. et al. STRING v11: protein-protein association networks with increased coverage, supporting functional discovery in genome-wide experimental datasets. *Nucleic Acids Res*. 2019;47(D1):D607-D613. DOI: 101093/nar/gky1131
- Sweet R.A., Feingold E., DeKosky S.T. et al. Genome-wide association analysis of age-at-onset in Alzheimer's disease. *Mol Psychiatry*. 2012;17(12):1340–1346. DOI: 101038/mp2011135
- <https://www.genecards.org/cgi-bin/carddispl?gene=DCHS2>
- Qiu Ch., Kivipelto M., von Strauss E. Epidemiology of Alzheimer's disease: occurrence, determinants, and strategies toward intervention *Dialogues Clin Neurosci*. 2009;11(2):111–128 DOI: 1031887/DCNS2009112/cqiu
- Kapustina A.N. Mnogofaktornaya lichnostnaya metodika R. Kettella [Multifactorial personality method by R. Cattell]. St Petersburg: Rech, 2004:104. (In Russian).
- Cattell R.B., Eber H.W., Tatsuoka M.M. Handbook for the sixteen personality factor questionnaire (16PF). Illinois, 1970:700.
- Maniatis T., Fritsch E.E., Sambrook J. Molecular cloning: a laboratory manual Cold Spring Harbor Laboratory, 1982: 545.
- Степанов В.А., Трифонова Е.А. Мультиплексное генотипирование однонуклеотидных полиморфных маркеров методом MALDI-TOF масс-спектрометрии: частоты 56 SNP в генах иммунного ответа в популяциях человека [Multiplex genotyping of single nucleotide polymorphisms by MALDI-TOF mass-spectrometry: frequencies of 56 SNP in immune response genes in human populations]. Молекулярная биология [Molecular biology (Mosk)]. 2013;(47):952-962. (In Russian).
- Животовский Л.А. Популяционная биометрия [Population biometrics]. Moscow: Nauka Publ, 1991:270 (in Russ).
- Барский В.И., Аксенова М.Г., Козлова О.Б. et al. Анализ ассоциаций полиморфных маркеров генов дофаминергической (DRD2/ANKK1) и серотонинергической (HTR2A) систем мозга с личностными характеристиками подростков [Associations analysis polymorphic markers of the genes of the dopaminergic (DRD2/ANKK1) and serotonergic (HTR2A) brain systems with the adolescents personality characteristics]. Экологическая генетика [Ecological genetics]. 2010;8(2):9-17. (In Russian). DOI: 1017816/ecogen829-17
- https://www.ncbi.nlm.nih.gov/snp/rs1466662#frequency_tab
- Vieira R.N., Ávila R., de Paula J.J. et al. *Int J Geriatr Psychiatry*. 2016;31(12):1337-1344. DOI: 101002/gps4440
- Szklarczyk D., Gable A.L., Lyon D. et al. STRING v11: protein-protein association networks with increased coverage, supporting functional discovery in genome-wide experimental datasets. *Nucleic Acids Res*. 2019;47(D1):D607-D613. DOI: 101093/nar/gky1131

References