

АНАЛИЗ ОТДЕЛЬНЫХ АСПЕКТОВ ФЕНОТИПИЧЕСКОЙ И ГЕНОТИПИЧЕСКОЙ ДЕТЕРМИНИРОВАННОСТИ ИМПУЛЬСИВНОГО ПОВЕДЕНИЯ ЧЕЛОВЕКА

Шатыр Ю.А., Бондарев А.М., Назаров Н.О., Мулик А.Б.

ФГАОУ ВПО «Волгоградский государственный университет»

400062 г. Волгоград, проспект Университетский, 100

Тел. (8442) 47-60-48, e-mail: mulikab@mail.ru

Резюме: В результате теоретических и экспериментальных исследований обоснована возможность использования уровня общей неспецифической реактивности организма в качестве маркера импульсивности поведения. По совокупности физиологических и психологических показателей определены фенотипические характеристики импульсивного поведения. Выявлена генетическая детерминированность неспецифической реактивности организма. Доказана обусловленность риска проявления импульсивности и аффективности поведения высоким уровнем общей неспецифической реактивности организма.

Ключевые слова: уровень общей неспецифической реактивности организма, фенотипические характеристики, генотипические характеристики, SNP-полиморфизмы, импульсивное поведение.

THE ANALYSIS OF CERTAIN ASPECTS OF PHENOTYPIC AND GENOTYPIC DETERMINISM OF IMPULSIVE HUMAN BEHAVIOR

Shatyr YA, Bondarev AM, Nazarov NO, Mulik AB

Volgograd State University

400062 Volgograd, University Avenue, 100

Tel. (8442) 47-60-48, e-mail: mulikab@mail.ru

Summary: As a result of theoretical and experimental studies demonstrated the possibility of using the level of general non-specific reactivity of an organism as a marker for impulsive behavior. From the combination of physiological and psychological parameters defined phenotypic characteristics of impulsive behavior. Revealed genetic determination of non-specific reactivity. From the combination of physiological and psychological parameters defined phenotypic characteristics of impulsive behavior. Revealed genetic determination of non-specific reactivity of an organism. Proved the conditionality of risk manifestations of impulsivity and affectivity in behavior by the high level of general non-specific reactivity of an organism.

Keywords: level of general non-specific reactivity of an organism, phenotypic characteristics, genotypic characteristics, SNP-polymorphisms, impulsive behavior.

Введение

В структуре сложных форм поведения человека выделяется импульсивное поведение, характеризующееся склонностью к действиям под влиянием случайных импульсов, внешних обстоятельств, сиюминутных чувств. В этом отношении импульсивное поведение отождествляется с аффективным поведением, определяемым как действие или взаимодействие, которое в первую очередь обуславливается эмоциональным состоянием [1].

Анализируя импульсивное поведение с точки зрения социальной адекватности, следует отнести его к нежелательному набору действий, находящихся на границе или за пределами рациональности. Зачастую, такие действия носят агрессивный характер, как в вербальных, так и физических проявлениях. В современной психологии существует мнение, что импульсивное поведение является следствием легкомыслия, гедонизма, неопытности [2]. Данный подход, явно примитивизирует понимание причинно-следственных связей анализируемого явления. Современные достижения в области психофизиологии, физиологии, генетики, однозначно свидетельствуют об обусловленности импульсивности комплексом наследственных, перинатальных и психосоциальных причин.

В экспериментах с использованием лабораторных животных британскими учеными было доказано, что такие черты характера, как импульсивность, нетерпеливость, склонность к поиску новых ощущений связаны с генотипом организма. Определены варианты гена дофаминавого рецептора D2, характерные как для крыс, обладающих повышенной импульсивностью, так и для людей, предрасположенных к наркотизации [3]. В этой связи импульсивность следует рассматривать как факт риска потребления психоактивных веществ и аффективного, в том числе агрессивного поведения. Дальнейшие исследования в данном направлении позволят выявить устойчивые маркеры склонности человека к импульсивному поведению, комплексно обуславливающему целый ряд девиаций у человека.

Вне всякого сомнения, импульсивность является полигенным признаком, трудно поддающимся объективной количественной оценке. Данное обстоятельство предполагает поиск фенотипических устойчивых качеств организма, четко отражающих степень импульсивности поведения человека, подлежащих неинвазивной приборной экспресс-оценке. Важным условием для выбора маркерного фенотипического показателя импульсивности является его качественная и количественная межвидовая соотносимость,

позволяющая моделировать поведение человека на различных видах лабораторных животных. Последующее генотипирование искомого признака послужит обоснованием его временной и функциональной константности. Генотипирование нормальных полиморфизмов, в том числе полногеномный поиск ассоциаций, широко применяется для определения как границ нормальной вариабельности генома человека, так и клинического значения отдельных полиморфизмов [3,4].

В качестве потенциального критерия оценки импульсивности поведения, представляется целесообразным использовать уровень общей неспецифической реактивности организма (УОНРО), выявляемый посредством приборного определения порога болевой чувствительности (ПБЧ). Ранее выполненные собственные исследования обосновали функциональную и структурную интегративность УОНРО, выявили устойчивые временные и возрастные проявления ноцицептивной чувствительности организма, доказали общебиологический характер популяционного распределения ПБЧ у человека и традиционных видов лабораторных животных [5, 6]. Выполнено качественное и количественное соотнесение степени выраженности общей неспецифической реактивности организма человека и животных [7,8]. Доказана связь УОНРО с типологическими особенностями высшей нервной деятельности, сложными формами поведения, некоторыми психологическими показателями [9]. Это предполагает адекватность выбора данного фенотипического признака для оценки импульсивности поведения человека и возможности его использования при моделировании поведенческих реакций на лабораторных животных.

Цель: Определить возможность применения УОНРО в качестве маркера импульсивности поведения, генетически обосновать его временную и функциональную стабильность проявления.

Материалы и методы

В исследовании принимало участие 230 клинически здоровых мужчин и женщин 18-23 летнего возраста, отобранных методом случайной выборки из 2250 студентов очной формы обучения Волгоградского государственного университета, представителей европеоидной расы, коренных жителей города Волгограда и Волгоградской области.

Все исследования выполнялись в соответствии со статьями 5,6 и 7 «Всеобщей декларации по биоэтике и правах человека» с оформлением информированного согласия.

У всех наблюдаемых оценивался УОНРО посредством выявления ПБЧ, путем автоматического измерения времени наступления рефлекторного устранения кисти от

светового луча, оказывающего стабильное температурное воздействие пороговой силы [8]. Порог боли измеряли в секундах в момент устранения кисти от раздражающего воздействия. Стандартность воздействия обеспечивалась использованием анальгезиметра «Ugo Basile» (Италия). Дифференцированное определение УОНРО выполнялось с учетом следующих границ ПБЧ: высокий УОНРО – 0,5-15,4 с, средний УОНРО - 15,5-30,4 с, низкий УОНРО - 30,5-45,5 с.

Исследования биоэлектрической активности коры головного мозга осуществлялось посредством регистрации стандартных показателей ЭЭГ с использованием программно-аппаратного комплекса «Энцефалан-131-03» в 19 стандартных монополярных отведениях по Международной системе отведений «10-20» с расположением референтных электродов на мочках ушей. Исследование проводилось в затемненной экранированной комнате, в положении сидя, с закрытыми глазами. Задействовались фильтры высоких и низких частот, ограничивающие пропускание сигнала в пределах 0,5-35 Гц. После регистрации фоновой биоэлектрической активности мозга в течение 5 минут проводилась регистрация ЭЭГ в процессе ритмической фотостимуляции [11].

Спектральные показатели вариабельности сердечного ритма определялись в автоматизированном режиме с использованием прибора для психофизиологического тестирования УПФТ-1/30 "Психофизиолог" [12].

Нервно-психическую реактивность, экстраверсию и нейротизм оценивали стандартными методами бланкового тестирования [13, 14].

Генотипирование проводилось методом ПЦР в режиме реального времени с использованием наборов производства Синтол (Россия) и real-time амплификатора Rotor Gene 6000 (Corbett Research, Австралия). Геномная ДНК выделялась из периферической венозной крови, стабилизированной ЭДТА. Исследовались полиморфизмы, перспективные в отношении связи с порогом болевой чувствительности и УОНРО: rs1851048 и rs6777055 в гене $\alpha 2\delta 3$ -субъединицы потенциалзависимого кальциевого канала, rs6923492 и rs362962 в гене метаболитного глутаматного рецептора I типа, rs2562456, находящийся в неравновесном сцеплении с геном белка с доменами типа «цинковые пальцы» 429, rs6314 в гене серотонинового рецептора типа 2A [15]. Статистическая обработка осуществлялась в программах Statistica 6.0 (StatSoft), MS Excel 2007 (Microsoft), Finetti 3.0.8 (IMBIE, Германия). Сравнение частот генотипов с теоретически ожидаемыми при соблюдении закона Харди-Вайнберга в популяции, производилось при помощи критерия χ^2 . Критический уровень значимости принят равным 0,05. Для выявления зависимости высокого уровня УОНРО от генотипа по изученным SNP использовался трендовый тест Кохрана-Армитажа [16]. Достоверность

различий в частоте аллелей в группах с различным УОНРО оценивалась с помощью критерия χ^2 .

Результаты исследования и их обсуждения

На первом этапе исследования были охарактеризованы фенотипические особенности проявления показателей импульсивности поведения в зависимости от УОНРО. Совокупность показателей нервно-психической реактивности, экстраверсии и нейротизма, характерная для лиц с высоким, средним и низким УОНРО, представлена на рисунке 1.

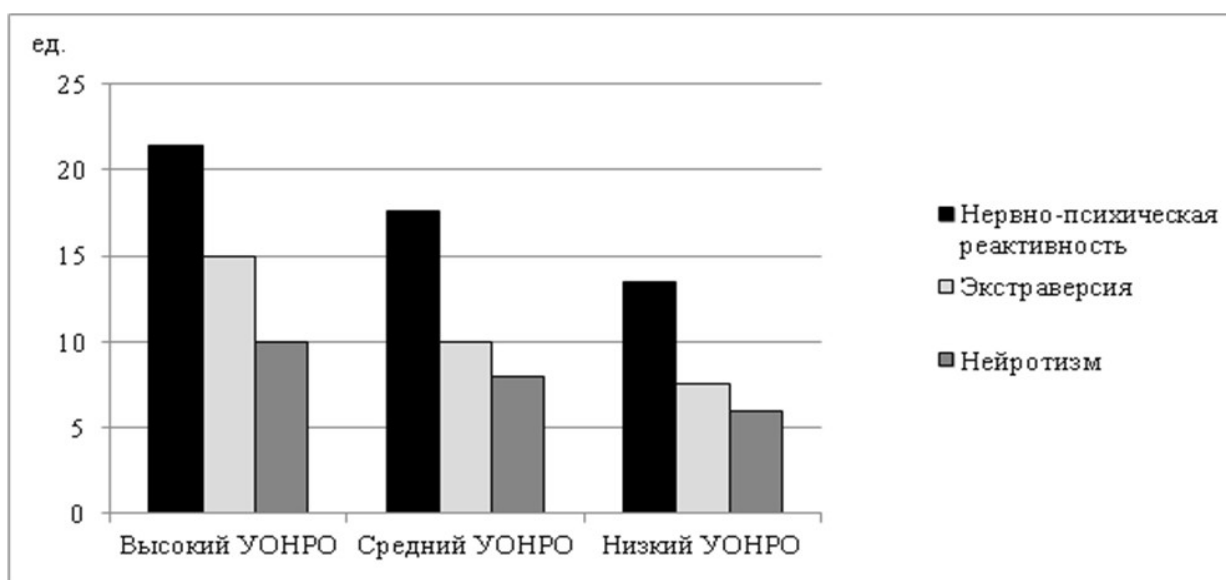


Рис. 1. Нервно-психическая реактивность, экстраверсия, нейротизм у индивидов с различным УОНРО

Статистический анализ полученных данных выявил статистически значимые различия по всем исследованным показателям между группами с высоким и низким УОНРО ($p < 0,05$).

Результаты выполненного исследования свидетельствуют о склонности представителей высокого УОНРО к импульсивному поведению.

Дальнейшие исследования были направлены на выявление специфических сочетаний показателей биоэлектрической активности головного мозга, характерных для лиц с высоким, средним и низким УОНРО. Результаты ЭЭГ наблюдений суммированы в табл. 1.

Таблица 1

Анализ выраженности показателей ЭЭГ у испытуемых с различным УОНРО

Показатели ЭЭГ	УОНРО		
	Высокий	Средний	Низкий
Амплитуда альфа Oz	22,7±2,38*	23,8±3,21	27,9±3,94*
Амплитуда альфа Pz	25,2±2,13	24,6±3,66	28,7±3,32
ДЧ альфа Oz	10,4±0,25*	10,5±0,35	9,7±0,20*
ДЧ альфа Pz	10,3±0,27	10,6±0,34	9,9±0,22
Амплитуда бета Oz	6,5±0,91	6,9±1,57	7,2±0,72
Амплитуда бета Pz	5,7±0,49	7,0±1,59	5,8±0,28
ДЧ бета Oz	27,3±0,97	26,7±0,77*	28,4±0,87*
ДЧ бета Pz	26,8±0,80	26,3±0,58	27,8±0,84
КМПА O2-O1	10,3	-4,9	6,5
КМПА P4-P3	3,9	-3,3	-2,0

Примечание: *- статистически значимые отличия между группами при $p < 0,05$

Результаты ЭЭГ исследований, демонстрирующих минимальную выраженность амплитуды альфа-ритма у лиц с высоким УОНРО, свидетельствуют о их повышенной поведенческой реактивности [17]. Анализ проявления межполушарной асимметрии, выявивший наличие правополушарной активности у представителей высокого УОНРО подтверждает их склонность к импульсивному поведению.

Дополнительно, с целью конкретизации механизмов реализации импульсивного поведения, был выполнен анализ выраженности изменений величин амплитуды альфа-ритма при стандартных режимах фотостимуляции в Oz и Pz отведениях (рисунок 2).

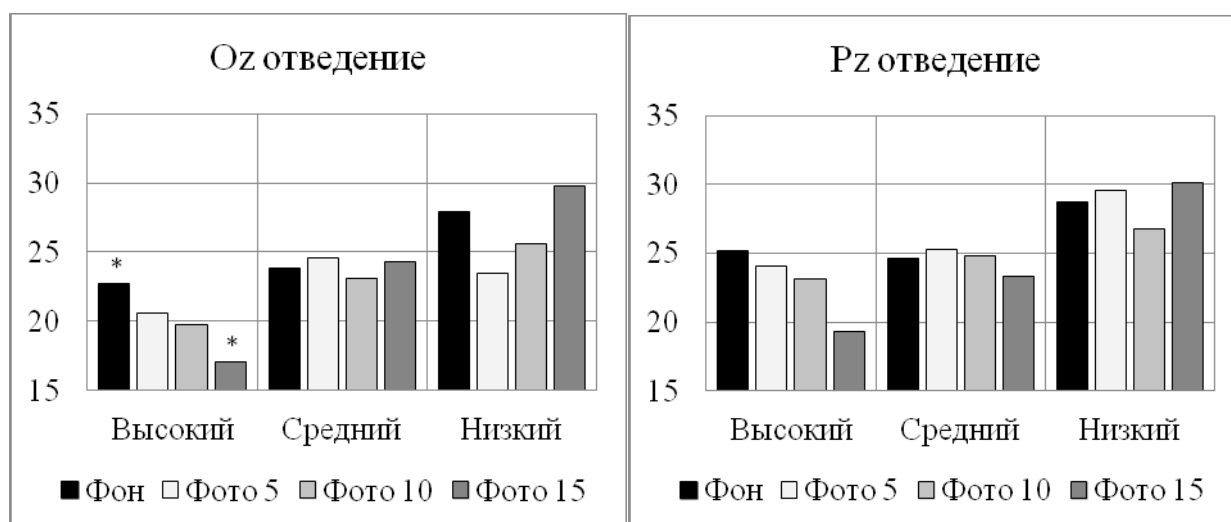


Рис. 2. Амплитуда альфа-ритма у индивидов с различным УОНРО при фотостимуляции

Примечание: *- статистически значимые отличия при $p < 0,05$

Преимущественная выраженность изменений амплитуд альфа-ритма при фотостимуляции в группе лиц с высоким УОНРО наделяет их повышенным ориентировочно-исследовательским потенциалом.

Результаты выполненного комплекса ЭЭГ исследований логически сочетаются с данными предварительного психологического тестирования, обосновывающего использование высокого УОНРО в качестве показателя предрасположенности человека к импульсивному поведению.

В отдельном блоке исследований изучались показатели вариабельности сердечного ритма, отражающие специфику формирования психоэмоционального статуса человека, в совокупности с индивидуальным УОНРО. Результаты наблюдения представлены на рисунке 3.

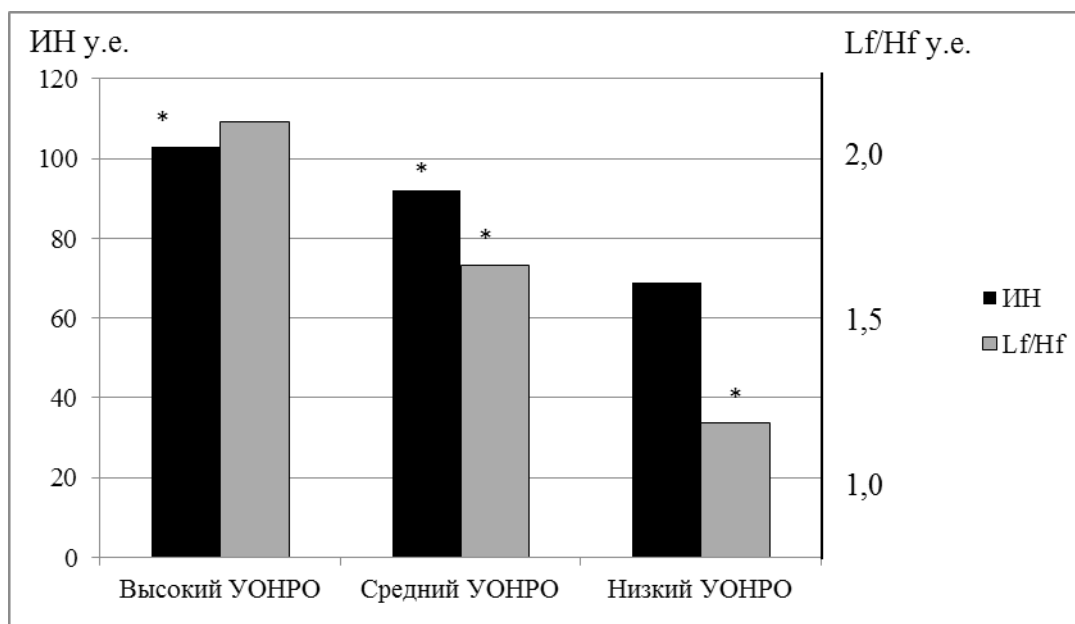


Рис. 3. Показатели индекса напряжения (ИН) и вегетативного баланса (LF/HF) у индивидов с различным УОНРО

Примечание: *- статистически значимые отличия между группами при $p < 0,05$

Результаты кардиоинтервалографии свидетельствуют о том, что индивиды с высоким УОНРО отличаются относительным преобладанием симпатического компонента вегетативной нервной системы, обуславливающего развитие аффективных поведенческих реакций.

Обобщая первый этап исследований, необходимо констатировать наличие устойчивых системных взаимосвязей фенотипических характеристик и склонности

человека к импульсивному поведению. При этом, в качестве маркерного фенотипического признака определяющего импульсивность поведения человека, следует выделить высокий УОНРО.

На втором этапе исследований были изучены генетические предпосылки формирования высокого УОНРО, как показателя склонности человека к импульсивному поведению. Выделение высокого УОНРО проводилось с учетом фактического распределения ПБЧ в исследуемой группе (0,5-9,0 с), что обеспечило реально присутствующую выраженность и концентрацию анализируемого признака.

Для проверки качества генотипирующих наборов и репрезентативности выборки проверялось отклонение распределения генотипов от равновесного, описываемого уравнением Харди-Вайнберга. Для всех шести исследованных полиморфизмов частота распределения генотипов статистически значимо не отличалась от теоретически рассчитанной.

Трендовый тест Кохрана-Армитажа выявил ассоциацию полиморфизмов rs2562456 и rs6923492 с частотой встречаемости высокого УОНРО (табл. 2). Также имеется выраженная тенденция к более частой встречаемости минорного аллеля полиморфизма rs362962 в группе индивидов с высоким УОНРО ($p=0.062$).

Таблица 2

Результаты трендового теста Кохрана-Армитажа

SNP	Ген	χ^2	p
rs1851048	<i>CACNA2D</i> 3	1.00	0.318
rs6777055	<i>CACNA2D</i> 3	0.36	0.549
rs2562456	<i>ZNF-LD</i>	5.70	0.017
rs6923492	<i>GRM1</i>	3.90	0.048
rs362962	<i>GRM1</i>	3.48	0.062
rs6314	<i>HTR2A</i>	0.57	0.452

При сравнении частот аллелей в группах с различным УОНРО отношение шансов достоверно отличалось от единицы для полиморфизма rs2562456 в группе с высоким уровнем реактивности. Полиморфизмы в гене метаботропного глутаматного рецептора I типа rs6923492 и rs362962 дали пограничные результаты (p -значения 0,057 и 0,077 соответственно) в отношении высокого УОНРО. Для выделенных полиморфизмов наличие более редкого вариантного аллеля ассоциировано с низкими ПБЧ и, соответственно, высоким УОНРО (рисунок 4).

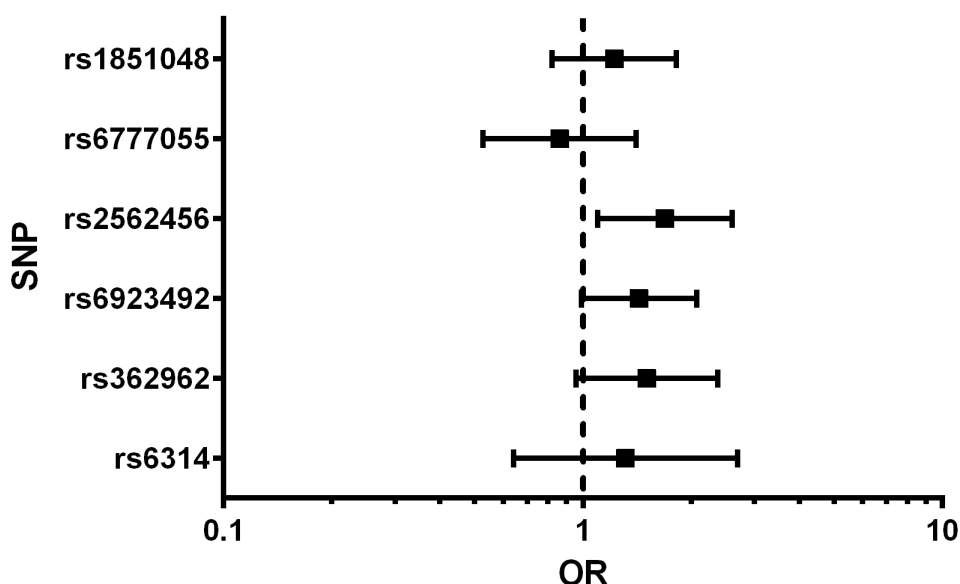


Рис. 4. Отношения шансов для высокого УОНРО при наличии минорного аллеля в исследованных полиморфизмах

В соответствии с литературными данными [18], продукт гена метаботропного глутаматного рецептора I типа участвует в ноцицепции, что подтверждается представленными результатами. Полиморфизм rs6923492 находится в кодирующей области и приводит к замене аминокислоты (Сер/Про), однако он не ассоциирован с каким-либо выраженным функциональным состоянием [19]. Полиморфизм rs362962 находится в некодирующей области гена, при этом для него выявлена ассоциация с риском развития меланомы для некоторых групп пациентов [20]. Одновременное влияние данного гена на порог болевой чувствительности, вероятно, является проявлением плейотропного действия данного гена.

Полиморфизм rs2562456 находится в некодирующей области, но опосредованно может влиять на экспрессию ДНК-связывающего белка. Изменение количества этого белка в ядре приводит к индукции либо репрессии целого ряда генов. Для этого полиморфизма показана связь с ноцицепцией, в частности ассоциация с эффективностью послеоперационной анальгезии [21].

На рисунке 5 представлены частоты аллелей и генотипов для полиморфизма rs2562456, проявившего статистически значимую ассоциацию с высоким УОНРО. В обеих подгруппах частота генотипов согласуется с уравнением Харди-Вайнберга. Частоты аллелей А и G статистически значимо отличаются между группами наблюдений: вариантный аллель G чаще наблюдается в группе с высоким УОНРО. Частота гомозигот AA у индивидов с высоким УОНРО ниже, а гетерозигот AG и гомозигот GG – выше, чем в остальной выборочной совокупности. Это свидетельствует о том, что аллель G

полиморфизма rs2562456 ассоциирован с высоким УОНРО как в гетерозиготном, так и в гомозиготном состоянии.

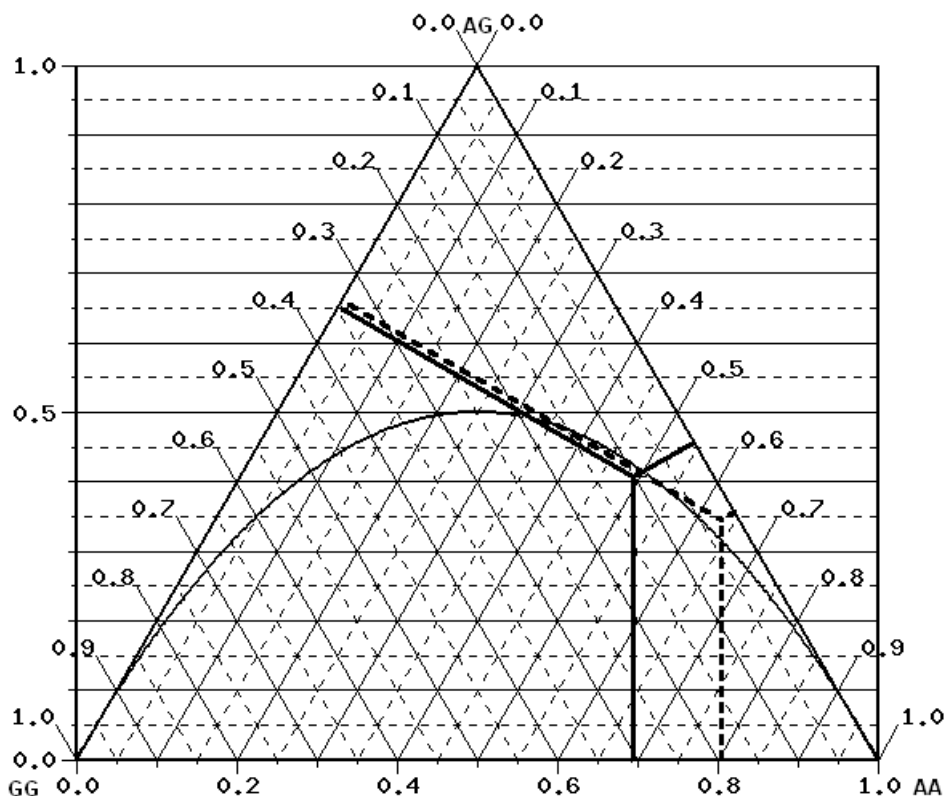


Рис. 5. Генетическая диаграмма де Финетти для полиморфизма rs2562456

Примечание: — группа с высоким УОНРО, - - - остальные наблюдения

Полиморфизмы, не проявившие ассоциации с УОНРО (rs1851048, rs6777055, rs6314) в среднем имели более низкую частоту минорного аллеля, и вследствие этого мощность статистических критериев в этих случаях была значительно ниже. Нельзя исключать потенциального влияния этих полиморфизмов на ПБЧ, в аналогичных ситуациях дополнительные исследования довольно часто приводят к пересмотру данных о роли генетических полиморфизмов в ноцицепции [22].

Таким образом, ассоциация низкого порога болевой чувствительности и, соответственно, высокого УОНРО с генотипом по трем из шести изученных полиморфизмов в гене метаботропного глутаматного рецептора I типа и в некодирующей последовательности, сцепленной с геном белка с доменами типа «цинковые пальцы» свидетельствует, по крайней мере, о частичной генетической обусловленности данного признака. Небольшие величины эффектов отдельных полиморфизмов свидетельствуют о том, что на порог болевой чувствительности влияет комплекс из множества взаимодействующих генов. Генетическая детерминация порога болевой чувствительности является основой функциональной стабильности УОНРО и позволяет использовать его в качестве критерия оценки риска проявления импульсивного и аффективного поведения.

В целом, обобщая полученные данные, необходимо выделить ряд принципиальных моментов.

1. Уровень общей неспецифической реактивности, интегративно отражая индивидуальный функциональный статус организма, может быть использован в качестве маркера импульсивности поведения.

2. Совокупность сочетания показателей биоэлектрической активности мозга и вариабельности сердечного ритма наделяет индивидов с высоким уровнем общей неспецифической реактивности предрасположенностью к импульсивному поведению.

3. Высокий уровень общей неспецифической реактивности в значительной степени обуславливается генетической детерминированностью.

4. Применение приборного экспресс-тестирования уровня общей неспецифической реактивности организма позволяет обеспечивать прогнозирование рисков девиантного, в том числе агрессивного поведения человека.

Примечание

Исследование выполнено при финансовой поддержке РФФИ и Правительства Волгоградской области в рамках научного проекта № 14-06-96504.

Литература

1. Психология человека от рождения до смерти.- СПб.: Проим-Еврознак. Под общей редакцией А.А. Реана, 2002.- 656 с.
2. Новиков, А.М. Педагогика: словарь системы основных понятий / А.М. Новиков // – М.: Издательский центр ИЭТ, 2013. – 268 с.
3. Nucleus Accumbens D2/3 Receptors Predict Trait Impulsivity and Cocaine Reinforcement / Dalley Jeffrey W., Fryer Tim D., Brichard Laurent, Robinson Emma S. J et al. // Science. -2007. -V. 315. P. 1267-1270.
4. Частота встречаемости полиморфизмов гена фактора V (A506G), гена протромбина (G20210A) и гена MTHFR (C677T И A1298C) у здоровых доноров крови Санкт-Петербурга / А.В. Колосков, О.И. Филиппова, А.А. Лыщев, О.А. Батурина, М.Ю. Васильева, Д.Е. Гуляихина, М.М. Никитин, К.В. Богданов // Medline. -2015. - т. 16, ст. 62 (стр. 682-689).

5. Частота встречаемости полиморфизмов гена фактора Виллебранда (T2385C), гена синтаксин связывающего белка STXBP5 (ASN436SER), гена синтаксина STX2 (G787A) и их влияние на уровень активности фактора Виллебранда и фактора VIII у здоровых женщин в Санкт-Петербурге / А.В. Колосков, О.И., Филиппова А.А. Лыщев, И.Т. Зинкевич, О.А. Батурина, Д.Е. Гуляихина, М.Ю. Васильева // Medline. - 2015. - т. 16, ст. 62 (стр. 690-699).
6. Мулик, А. Б. Уровень общей неспецифической реактивности организма: разработка, оценка, практическое применение: Монография / А. Б. Мулик. – Волгоград : Изд-во ВолГУ, 2001. – 144 с.
7. Мулик, А.Б. Биометрическая характеристика болевой чувствительности организма / А.Б. Мулик, Ю.А. Шатыр, М.В. Постнова // Сенсорные системы. 2013.- Т. 27. -№ 1. -С. 60-67.
8. Мулик, А.Б. Универсальный метод определения порога болевой чувствительности у традиционных видов лабораторных животных / А.Б. Мулик, Ю.А. Шатыр // Российский журнал боли. - 2012. -№. 2. С. 7-10.
9. Мулик, А.Б. Универсальный метод оценки уровня общей неспецифической реактивности организма человека и традиционных видов лабораторных животных / А.Б. Мулик // Вестн. Волгогр. гос. ун-та. Серия 11. Естеств. науки. 2012; 2 (4): 11-15.
10. Мулик, А. Б. Уровень общей неспецифической реактивности организма человека: Монография / А. Б. Мулик, М. В. Постнова, Ю. А. Мулик. – Волгоград: Волгоградское научное издательство, 2009. – 224 с.
11. Цыган, В.Н. Электроэнцефалография / В.Н. Цыган, М.М. Богословский, А.В. Миролюбов; под ред. М.М. Дьяконова. – СПб.: «Наука», 2008. – 192с.
12. Вариабельность сердечного ритма: Теоретические аспекты и практическое применение: материалы V всеросс. симп. / отв. ред. Р.М. Баевский, Н.И. Шлык, Ижевск: Изд-во «Удмуртский университет», - 2011. - 597 с.
13. Деларю, В. В. Методики изучения личности (учеб. пособие для студентов и аспирантов) / В. В. Деларю, Ф. А. Тамбиева. – Кисловодск. - 1998. – 114 с.
14. Леонгард, К. Акцентуированные личности /К. Леонгард. - М.: Эксмо-Пресс, 2001. – 448с.
15. Virtual Screening SNP-Polymorphisms of Genes Determining the High Level of General Non-Specific Reactivity of Organism /Y.A. Shatyr, A.M. Bondarev, V.V. Novochadov, A.B. Mulik//European Journal of Molecular Biotechnology, 2015, vol.(9), is. 3. P. 174-184.
16. Trend tests for case-control studies of genetic markers: Power, sample size and robustness / B Freidlin, G Zheng, Z Li, JL Gastwirth // Hum Hered. -2002. - 53, P. 146-152.

17. Долецкий, А.Н. Статистическое исследование информативности характеристик биоэлектрической активности головного мозга в оценке текущего эмоционального состояния / А.Н. Долецкий, А.Е. Бусыгин, Д.А. Докучаев// Волгоградский научно-медицинский журнал, 2012.- № 4(36). С.53-56.
18. Antinociceptive profile of a selective metabotropic glutamate receptor 1 antagonist YM-230888 in chronic pain rodent models/ A Kohara, Y Nagakura, T Kiso, T Toya, T Watabiki, S Tamura, Y Shitaka, H Itahana. M/ Okada // Eur. J. Pharmacol. -2007. - 571 (1). P.8–16.
19. База данных по однонуклеотидным полиморфизмам Национального центра биотехнологической информации США (dbSNP NCBI). URL: http://www.ncbi.nlm.nih.gov/SNP/snp_ref.cgi?type=rs&rs=6923492 (Дата обращения 26.11.2015).
20. Genetic analysis of the GRM1 gene in human melanoma susceptibility / P. Ortiz, F. Vanaclocha, E. López-Bran, JI. Esquivias, JL. López-Estebarez, M. Martín-González, I. Arrue, D. García-Romero, C. Ochoa, A. González-Perez, A. Ruiz, LM. Real//. Eur J Hum Genet. – 2007.- Nov;15(11). P.-1176-82. (Epub 2007 Jul 4.)
21. Genome-wide association study of acute post-surgical pain in humans / H. Kim, E. Ramsay, H. Lee, S. Wahl, RA. Dionne // Pharmacogenomics. -2009 Feb;10(2).-P.-171-179.
22. The non-synonymous SNP, R1150W, in SCN9A is not associated with chronic widespread pain susceptibility / KL. Holliday, W. Thomson, T. Neogi, DT. Felson, K. Wang, FC. Wu, IT. Huhtaniemi, G. Bartfai, F. Casanueva, G. Forti, K. Kula, M. Punab, D. Vanderschueren, GJ. Macfarlane, MA. Horan, W. Ollier, A. Payton, N. Pendleton, J. McBeth// Mol Pain. -, 2012, January 1.- 8. –P.- 72.