

**ФИЗИОЛОГИЯ ВЫСШЕЙ НЕРВНОЙ (ПСИХИЧЕСКОЙ)
ДЕЯТЕЛЬНОСТИ ЧЕЛОВЕКА**

УДК 575.599.9

**СВЯЗЬ ГЕНОВ ДОФАМИНЕРГИЧЕСКОЙ СИСТЕМЫ
С ЭКСТРАВЕРСИЕЙ И ПОИСКОМ НОВИЗНЫ**

© 2006 г. В. Е. Голимбет¹, М. В. Алфимова¹, И. К. Гриценко², Р. П. Эбштейн²

¹ Научный Центр психического здоровья РАМН, Москва,

² Центр Шейнфельда по генетике человека Center, отделение психологии, Еврейский Университет
e-mail: golimbet@mail.ru

Поступила в редакцию 14.11.2005 г.

Принята в печать 27.02.2006 г.

Известно, что дофаминовая трансмиссия играет важную роль в мозговой системе подкрепления. Выявлены гены дофаминовой системы, полиморфные варианты которых были связаны с выраженностью психологических признаков, отражающих склонность к формированию поведения, для которого характерны импульсивность и необходимость дополнительной стимуляции. Цель настоящего исследования заключалась в поиске ассоциации полиморфизма генов катехол-О-метилтрансферазы (COMT) и дофаминового рецептора D4 (DRD4) с чертами личности в русской популяции. В результате исследования 130 человек было обнаружено, что носители генотипа Met/Met гена COMT отличались большей выраженностью признака "поиск новизны", чем носители генотипов Val/Val/ и Met/Met, причем ассоциация была обнаружена только у женщин. Кроме того, в присутствии аллеля C гена DRD4 у носительниц генотипа Met/Met были отмечены высокие значения экстраверсии и гипомании. Полученные результаты находятся в соответствии с современными теоретическими представлениями о регуляции трансмиссии дофамина в мозге.

Ключевые слова: дофамин, система подкрепления, полиморфизм гена, поиск новизны, экстраверсия, рецептор дофамина, катехол-О-метилтрансфераза.

**Dopamine System Genes and Personality Traits of Extraversion
and Novelty Seeking**

V. E. Golimber, M. A. Alfimova, I. K. Gritsenko, R. P. Ebstein

*Mental Health Research Center, Russian Academy of Medical Sciences, Moscow; Scheinfeld Center of Human Genetics,
Department of Psychology, Hebrew University*

Dopamine neurotransmission is thought to play a relevant role in behavioral reinforcement system. Polymorphism of the genes involved in dopamine system has been reported for association with psychological traits related to impulsive and sensation seeking behaviors. The study was aimed at a search for association of catechol-O-methyltransferase (COMT) and dopamine receptor D4 (DRD4) gene polymorphism with personality traits in Russian population. A sample comprised 130 subjects. It was found that carriers of the Met/Met COMT genotype had higher scores of novelty seeking as compared to those with the Val/Val and Met/Met genotypes. The association was observed in women only. In the presence of the C allele of the DRD4 gene, females with the Met/Met genotype demonstrated higher scores on extraversion and hypomania. The results are consistent with the current theoretical concepts on the regulation of dopamine neurotransmission in the brain.

Key words: dopamine, reinforcement system, gene polymorphism, novelty seeking, extraversion, dopamine receptor, catechol-O-methyltransferase.

Известно, что дофамин играет важную роль в функционировании ЦНС, оказывая влияние на различные проявления психической деятельности животных и человека, в том числе связанных с мозговой системой подкрепления. Степень и характер влияния этого нейромедиатора на психические процессы определяются особенностями различных звеньев его кругооборота в ЦНС.

Нейромедиаторные функции дофамина в существенной степени зависят от плотности рецепторов в постсинаптических нейронах. С точки зрения поведенческих особенностей интерес представляют дофаминовые рецепторы D4 (DRD4), плотность которых наиболее велика в лимбической системе мозга и передней коре. Так, показано, что у мышей с выключенной функцией гена DRD4 снижается ис-

следовательская активность по отношению к новому стимулу [22]. При изучении структуры гена DRD4 у человека была обнаружена высокая степень его полиморфизма, т.е. представленности в виде различных вариантов (аллелей), обусловленных изменениями в последовательности ДНК. Эти генетические варианты отличались друг от друга либо числом повторяющихся фрагментов ДНК (*variable number of tandem repeats*), вследствие чего полиморфизм получил обозначение VNTR, либо присутствием цитозина или тимина в области промотора гена (полиморфизм -521C/T). Различные варианты гена оказались связанными с психологическими характеристиками. Так, в ряде работ обнаружена ассоциация между генетическими вариантами DRD4 и такими чертами темперамента, как экстраверсия и поиск новизны [3, 5, 11, 20]. Экстраверсия и поиск новизны – психологические признаки, отражающие открытость и жизненную активность индивида, его склонность к риску и смелые впечатления. Экстраверсия означает преимущественную направленность личности на окружающих людей и внешние явления и события. Люди с высокими значениями признака “поиск новизны” плохо переносят монотонный образ жизни, стремятся ко всему новому и необычному. Такие индивиды увлекаются опасными видами спорта, также среди них чаще встречаются случаи асоциального поведения, употребления алкоголя, наркотиков и курения. Напротив, люди с низкими оценками признака традиционны и привержены соблюдению правил.

Функциональная роль полиморфизма VNTR пока не выяснена, хотя предполагается, что результатом вариативности числа повторов ДНК могут быть несколько вариантов кодируемых геном аминокислотных последовательностей. Для полиморфного маркера -521C/T обнаружено, что экспрессия гена зависит от аллельного варианта и выше на 40% в случае аллеля С по сравнению с аллелем Т [17]. Необходимо отметить, что влияние полиморфизма гена на упомянутые выше характеристики индивидуальности обнаружено не во всех исследованиях [6, 25], что может быть связано с ролью таких факторов, как этническая гетерогенность, пол, а также обусловлено взаимодействием гена DRD4 с другими генами дофаминергической системы.

Уровень дофамина контролируется различными механизмами, одним из которых является его деградация с помощью фермента катехол-О-метилтрансферазы (COMT). В мозге роль COMT ограничена в основном областью префронтальной коры, что было подтверждено результатами некоторых фармакологических исследований [29], сравнительным изучением отделов мозга мышей с включенной функцией гена DRD4 [17] и определением экспрессии матричной РНК в мозге человека *post-mortem* [14]. Было показано, что активность

этого фермента определяется структурными изменениями в последовательности ДНК соответствующего гена. В 4-м экзоне гена была обнаружена однонуклеотидная замена, которую обозначают G/A, поскольку в одном случае ген содержит нуклеотид гуанин, а в другом – тимин. Замена имеет функциональный характер, т.е. вызывает замещение аминокислот: валин замещается метионином в положении 158, поэтому часто полиморфизм обозначают Val158Met, а аллели – Val и Met соответственно. Как показали биохимические исследования с использованием бактериальных клеток, соответствующий белок при генотипе Val/Val способен метаболизировать дофамин в 3–4 раза быстрее, поэтому присутствие аллеля Val предполагает снижение уровня дофамина в различных органах, в том числе, как было недавно установлено [4], и в мозге. В случае аллеля Val наблюдалось 40%-ное повышение активности деградации дофамина в префронтальной коре по сравнению с аллелем Met. Влияние полиморфного маркера Val158Met на функциональную активность белка, а также распространенность его в большинстве популяций послужили причиной интенсивного поиска ассоциации аллелей и образованных ими генотипов с различными психологическими и психопатологическими особенностями человека. Значительное число исследований в этой области было посвящено изучению влияния гена COMT на когнитивную функцию как у психически здоровых людей, так и у больных различными психическими заболеваниями, в том числе шизофренией. В большинстве опубликованных работ показано, что носители аллеля Met лучше справлялись с выполнением когнитивных тестов на оценку внимания и управляющих функций, чем те, у кого обнаружен генотип Val/Val [12, 30]. Существование подобной зависимости объясняют тем, что наличие генетического варианта Val/Val обуславливает снижение уровня дофамина в префронтальной области мозга. Известно, что гиподофаминергия в передних отделах коры рассматривается в качестве одной из причин возникновения шизофрении, и действительно, в ряде исследований была обнаружена ассоциация между аллелем Val и этим заболеванием [8, 26]. В то же время, по мнению некоторых исследователей [2], полиморфизм Val158Met гена COMT оказывает влияние на особенности аффективно-личностной сферы психически здоровых людей. Так, была обнаружена связь между генетическими вариантами COMT и агрессивностью [27], экстраверсией [19] и поиском новизны [28].

Следует отметить, что частота аллелей гена COMT, как, впрочем, и многих других генов, зависит от этнической принадлежности и может варьировать в значительных пределах у представителей различных рас [18].

По сравнению с исследованиями связи полиморфных вариантов гена DRD4 с экстраверсией и

поиском новизны, которым посвящены многие работы, изучение связи гена COMT с этими признаками начато относительно недавно. Так, С. Цай с соавт. [28] сообщили о более высоких значениях признака “поиск новизны”, а М. Рейтер и Дж. Хенниг Hennig [19] о более высоких значениях экстраверсии у носителей генотипа Val/Val по сравнению с людьми, имеющими другие генетические варианты.

Цель настоящего исследования заключалась в поиске связи полиморфизма Val158Met гена COMT с широким спектром устойчивых особенностей личности, включая признаки “поиск новизны” и “экстраверсия”, в русской популяции, а также в сопоставлении результатов с данными, полученными ранее при изучении гена DRD4, для выявления совместного вклада этих генов в психологические признаки.

Следует отметить, что ранее мы обнаружили ассоциацию между некоторыми полиморфными маркерами гена DRD4, в том числе –521C/T, и чертами личности, характеризующими активность и общительность, причем связь была отмечена только у женщин [1].

МЕТОДИКА

Исследуемая группа включала 130 психически здоровых людей, 56 мужчин и 74 женщины, средний возраст 32.2 ± 12.9 лет. Все обследуемые были этническими русскими жителями Москвы и Московской области. Национальную принадлежность устанавливали на основании устного опроса участников исследования. Критериями исключения являлись тяжелые соматические заболевания и образование менее 8 классов. Участники были информированы о цели и процедуре исследования и дали согласие на участие в нем.

Устойчивые особенности личности оценивали с помощью трех психологических тестов: Личностного опросника Айзенка (EPI), Методики много-стороннего исследования личности (ММПИ) и Личностного опросника Клонинджера (ТСИ-125). EPI позволяет измерить в баллах уровни экстраверсии и невротизма. Тест ММПИ включает в себя следующие диагностические шкалы: Ипохондрии, Депрессии, Истории, Психопатии, Мужественности-Женственности, Паранойи, Психастении, Шизофрении, Гипомании, Социальной интроверсии. Баллы, полученные по 10 диагностическим шкалам теста, указывают на близость личностных особенностей испытуемого к одному из психопатологических типов. Личностный опросник Клонинджера позволяет оценить особенности темперамента и характера с помощью семи шкал – Поиск новизны, Избегание вреда, Зависимость от вознаграждения, Настойчивость, Самонаправленность, Сотрудничество, Трансцендентность Я.

Таблица 1. Частота аллелей и генотипов полиморфного маркера Val158Met гена COMT у психически здоровых людей из русской популяции

Аллель/генотип	Val	Met	Val/Val	Val/Met	Met/Met
Число людей	–	–	34	67	29
Частота	0.519	0.481	0.262	0.515	0.223

Генотипирование. ДНК выделяли из венозной крови с помощью фенол-хлороформного метода. Амплификацию и выявление аллельных вариантов проводили на анализаторе ДНК ABI Prism 310 по методике и с реагентами набора “SnaPshot dd-NTP Primer Extension Kit”. Денатурацию проводили в течение 5 мин при 95°C, далее следовали 30 циклов амплификации (95°C – 30 с; 55°C – 30 с; 72°C – 30 с). На заключительной стадии образцы прогревали при 72°C 5 мин. Реакционная смесь содержала диметилсульфоксид (DMSO) в концентрации 10%.

Статистическую обработку данных проводили с использованием критерия χ^2 Пирсона для оценки частот аллелей и генотипов (программа RxC), а также однофакторного дисперсионного анализа и критерия Стьюдента.

РЕЗУЛЬТАТЫ ИССЛЕДОВАНИЙ

В табл. 1 представлена частота аллелей и генотипов полиморфного локуса Val158Met. Изучение распределения генотипов показало, что оно не отличалось от ожидаемого распределения Харди – Вайнберга ($\chi^2 = 0.3$; $p = 0.88$) и соответствовало частотам аллелей в большинстве европейских популяций [18]. Также не было обнаружено значимых различий в соотношении генотипов между группами мужчин и женщин.

Результаты оценки черт личности, измеренных у испытуемых с помощью ТСИ-125, приведены в табл. 2. Данные для EPI и ММПИ не представлены, поскольку мы не обнаружили значимых различий между выраженностью черт личности, оцениваемых этими тестами, у носителей различных генотипов. Как следует из приведенных в табл. 2 результатов, полиморфизм гена COMT оказался связан только с признаком “поиск новизны”. Значения этого признака были достоверно ($p = 0.009$) выше у носителей генотипа Met/Met по сравнению с группой, которая объединяла носителей генотипов Val/Val и Val/Met. При разделении выборки по половому признаку различия в выраженности черт личности между носителями разных генотипов также были обнаружены для поиска новизны, но только у женщин. Носительницы генотипа Met/Met демонстрировали более высокие значения этого признака (11.9 ± 1.9 балла) по сравнению с объединенной группой женщин с генотипами Val/Val и

Таблица 2. Выраженность черт личности, измеряемых с помощью теста TCI-125, у психически здоровых людей с различными генотипами маркера Val158Met гена COMT

Признак/генотип COMT	Val/Val	Val/Met	Met/Met
TCI-125	<i>n</i> = 18	<i>n</i> = 31	<i>n</i> = 18
Поиск новизны	9.4 (4.3)	8.7 (3.4)	11.7 (3.0)*
Избегание вреда	9.3 (5.2)	10.6 (3.6)	10.8 (5.9)
Зависимость от вознаграждения	8.8 (2.7)	7.7 (2.6)	8.9 (3.2)
Настойчивость	1.9 (1.2)	2.4 (1.1)	2.1 (1.1)
Самонаправленность	15.7 (5.1)	16.3 (4.3)	14.4 (5.4)
Сотрудничество	20.1 (3.1)	19.6 (3.1)	19.7 (5.2)
Трансцендентность Я	3.9 (3.5)	3.2 (3.1)	3.9 (3.5)

Примечание. Приведены средние значения и стандартные отклонения (в скобках); *n* – число испытуемых. * – различия между объединенными генотипами Val/Val + Val/Met и генотипом Met/Met значимы (*t* = 2.68; *df* = 65; *p* = 0.009).

Таблица 3. Влияние аллеля С гена DRD4 на выраженность экстраверсии, гипомании и поиска новизны в группах психически здоровых мужчин и женщин с различными генотипами COMT

Признак/Генотип COMT	Мужчины			Женщины		
	Val/Val	Val/Met	Met/Met	Val/Val	Val/Met	Met/Met
В присутствии аллеля С гена DRD4						
EPI	<i>n</i> = 9	<i>n</i> = 23	<i>n</i> = 7	<i>n</i> = 13	<i>n</i> = 27	<i>n</i> = 13
Экстраверсия	10.4 (4.8)	11.6 (3.9)	10.3 (3.9)	9.3 (3.3)	11.8 (3.3)	12.1 (4.2)*
ММРІ	<i>n</i> = 9	<i>n</i> = 21	<i>n</i> = 7	<i>n</i> = 12	<i>n</i> = 27	<i>n</i> = 13
Гипомания	64.9 (9.2)	62.0 (10.2)	59.6 (15.2)	57.4 (10.4)	54.0 (10.9)	66.2 (11.8)**
TCI-125	<i>n</i> = 5	<i>n</i> = 5	<i>n</i> = 5	<i>n</i> = 8	<i>n</i> = 19	<i>n</i> = 8
Поиск новизны	9.8 (4.1)	7.8 (2.5)	9.6 (4.1)	8.5 (4.1)	9.6 (2.7)	12.1 (2.1)***
В отсутствие аллеля С гена DRD4						
EPI	<i>n</i> = 11	<i>n</i> = 13	<i>n</i> = 8	<i>n</i> = 7	<i>n</i> = 8	<i>n</i> = 4
Экстраверсия	12.8 (3.5)	9.9 (4.4)	12.3 (2.5)	12.6 (4.1)	9.4 (3.5)	13.2 (1.7)
ММРІ	<i>n</i> = 11	<i>n</i> = 13	<i>n</i> = 8	<i>n</i> = 7	<i>n</i> = 8	<i>n</i> = 4
Гипомания	60.9 (14.1)	55.2 (11.2)	58.4 (8.5)	57.4 (10.3)	55.2 (11.5)	56.5 (6.8)
TCI-125	<i>n</i> = 5	<i>n</i> = 7	<i>n</i> = 5	<i>n</i> = 4	<i>n</i> = 4	<i>n</i> = 3

Примечание. * – различия между генотипом Val/Val по сравнению с объединенными генотипами (Val/Met + Met/Met) значимы (*t* = 2.27; *df* = 51; *p* = 0.028); ** – различия между генотипами Val/Val, Val/Met, Met/Met значимы (*F* = 5.36; *df* = 3; *p* = 0.001); Val/Val по сравнению с Met/Met: *t* = 1.97; *df* = 23; *p* = 0.06; *** – Val/Val по сравнению с Met/Met: *t* = 2.19; *df* = 14; *p* = 0.045.

Val/Met (8.7 ± 4.7 балла; *t* = 2.43; *df* = 52; *p* = 0.018), а также по сравнению с носительницами генотипа Val/Val (8.7 ± 4.3 балла; *t* = 2.27; *df* = 21; *p* = 0.034).

Далее провели изучение совместного вклада двух генов в выраженность психологических признаков. Оказалось, что ассоциация (*p* = 0.045) полиморфизма Val158Met гена COMT с поиском новизны имела место только у женщин с аллелем С гена DRD4 (табл. 3). Кроме того, при наличии у женщин этого аллеля генотипы COMT были значимо связаны с экстраверсией (*p* = 0.028) и шкалой

Гипомании теста ММРІ (*p* = 0.007). Отметим, что повышение оценок по шкале Гипомании отражает активность и ощущение самоэффективности, а в случае очень высоких значений – склонность к импульсивным, непродуманным действиям.

ОБСУЖДЕНИЕ РЕЗУЛЬТАТОВ

Полученные нами результаты находятся в соответствии с основными представлениями о дофаминергических механизмах регуляции активности

подкрепляющих систем мозга и функциональном значении различных аллелей COMT для дофаминовой нейромедиации. В частности, Р. Билдер с соавт. [2] на основании теории, предполагающей различные типы (фазический и тонический) высвобождения дофамина в мозге, предположили, что аллель Met, связанный с низкой активностью COMT, повышает уровень тонического дофамина, подавляя фазическое высвобождение этого нейромедиатора, результатом чего может быть непродуманная реакция индивидуума в ответ на возникновение нового стимула или сложной ситуации. Действительно, более выраженная склонность носителей аллеля Met к проявлению импульсивной агрессии была продемонстрирована в нескольких исследованиях больных шизофренией [10, 21, 23, 27]. По мнению Р. Билдера с соавт. [2], аналогичный механизм может лежать в основе поведения, требующего подкрепления. В этом случае носители аллеля Met, у которых уровень фазического дофамина снижен, будут склонны к формированию поведения, выражающегося в поиске сильной дополнительной стимуляции, чтобы поднять уровень дофамина до оптимального значения. Например, обнаружено [9], что люди с генотипом Met/Met в своей жизни употребляли больше алкоголя, чем те, у которых присутствовал аллель Val. Недавно Э. Мейер-Линдбергер с соавт. [15] показали, что в среднем мозге присутствие метионина в ферменте COMT ведет к снижению эффективности синтеза дофамина. С учетом этих данных можно предположить, что аллель Met должен вести к недостаточности дофаминовой трансмиссии в системе подкрепления и соответственно к усилению таких черт, как поиск новизны и экстраверсия.

Вклад генотипа Met/Met и аллеля С (полиморфизм – 521 С/Т) гена DRD4 в большую выраженность таких признаков, как поиск новизны, экстраверсия и гипомания, по всей вероятности, носит аддитивный (суммарный) характер. О связи аллеля С с этими признаками сообщалось ранее [17, 20], в том числе и авторами настоящей работы [1]. Наличие ассоциации аргументируется тем, что для аллеля С характерна более высокая экспрессия гена DRD4 *in vitro*, однако каким образом различный уровень экспрессии, который оценивался при искусственном введении вектора в клетки, влияет на свойства рецепторов, пока не выяснено. Кроме того, в отличие от фермента COMT, действие которого ограничено префронтальной корой [7, 14, 29], рецепторы DRD4 обнаружены не только в ней, но и в мезолимбической области [13], а также в стриатуме [24]. Поэтому представить механизм совместного влияния двух генетических вариантов на уровень дофамина достаточно сложно.

Тот факт, что эффект полиморфизма гена COMT на поиск новизны, как непосредственно, так и в сочетании с генетическими вариантами DRD4, был выражен только у женщин, не является не-

ожиданностью. В ряде работ было показано, что ассоциация между генами дофаминергической системы с экстраверсией или поиском новизны имеет место только у женщин [3, 11, 28]. При исследовании же мужчин наблюдали связь полиморфизма COMT с межличностной агрессией [10, 27] или же с самонаправленной агрессией, результатом которой являлся суицид [16]. При исследованиях, проведенных на животных, оказалось, что влияние COMT на поведение опосредовано половой принадлежностью. Мыши-самцы с выключенной функцией гена DRD4 отличались агрессивным поведением, а самки демонстрировали изменения в эмоциональной реактивности [7].

В то время как обнаруженная нами ассоциация между генотипом Met/Met гена COMT и большей выраженностью признака “поиск новизны” не противоречит теоретическим представлениям о регуляции дофаминовой трансмиссии в мозге и ее связи с психической деятельностью, она не подтвердила данные предыдущих исследований [19, 28], в которых найдена ассоциация между аллелем Val и поиском новизны или экстраверсией. Возможно, это противоречие объясняется особенностями используемых выборок. С. Цай с соавт. [28] изучали женщин, но частота аллеля Met составляла всего 5%, что характерно для китайской популяции. Во работе [19] поиск ассоциации был проведен у европеоидов, у которых частота этого аллеля находится в интервале 20–30%, на смешанной выборке мужчин и женщин без дифференциации по полу.

ЗАКЛЮЧЕНИЕ

Таким образом, при изучении широкого круга устойчивых характеристик личности нами подтверждена ассоциация генетических вариантов COMT и DRD4 с психологическими признаками человека, отражающими склонность к формированию поведения, для которого характерны импульсивность и необходимость дополнительной стимуляции. Выявленные закономерности согласуются с существующими представлениями о влиянии обмена дофамина в ЦНС на поведение и о механизмах регуляции трансмиссии дофамина в мозге.

Работа выполнена при частичной поддержке Российского фонда фундаментальных исследований (грант № 04-04-48588).

СПИСОК ЛИТЕРАТУРЫ

1. Голимбет В.Е., Гриценко И.К., Алфимова М.В., Эбитейн Р.П. Полиморфные маркеры промоторного участка гена дофамина рецептора D4 и черты темперамента у психически здоровых людей из русской популяции // Генетика 2005. Т. 41. № 7. С. 966–972.

2. Bilder R.M., Volavka J., Lachman H.M., Grace A.A. The catechol-O-methyltransferase polymorphism: relations to the tonic-phasic dopamine hypothesis and neuropsychiatric phenotypes // *Neuropsychopharmacology*. 2004. T. 29. № 11. С. 1943–1961.
3. Bookman E.B., Taylor R.E., Adams-Campbell L., Kittles R.A. DRD4 promoter SNPs and gender effects on Extraversion in African Americans // *Mol. Psychiatry*. 2002. T. 7. № 7. С. 786–789.
4. Chen J., Lipska B.K., Halim N., Ma Q.D., Matsumoto M., Melhem S., Kolachana B.S., Hyde T.M., Herman M.M., Apud J., Egan M.F., Kleinman J.E., Weinberger D.R. Functional analysis of genetic variation in catechol-O-methyltransferase (COMT): effects on mRNA, protein, and enzyme activity in postmortem human brain // *Am. J. Hum. Genet.* 2004. T. 75. № 5. С. 807–821.
5. Ebstein R.P., Novick O., Umansky R., Priel B., Osher Y., Blaine D., Bennett E.R., Nemanov L., Katz M., Belmaker R.H. Dopamine D4 receptor (D4DR) exon III polymorphism associated with the human personality trait of Novelty Seeking // *Nat. Genet.* 1996. T. 12. № 1. С. 78–80.
6. Ekelund J., Suhonen J., Jarvelin M.R., Peltonen L., Lichtermann D. No association of the –521 C/T polymorphism in the promoter of DRD4 with novelty seeking // *Mol. Psychiatry*. 2001. T. 6. № 6. С. 618–619.
7. Gogos J.A., Morgan M., Luine V., Santha M., Ogawa S., Pfaff D., Karayiorgou M. Catechol-O-methyltransferase-deficient mice exhibit sexually dimorphic changes in catecholamine levels and behavior // *Proc. Nat. Acad. Sci. USA*. 1998. T. 95. № 17. С. 9991–9996.
8. Herken H., Erdal M.E. Catechol-O-methyltransferase gene polymorphism in schizophrenia: evidence for association between symptomatology and prognosis // *Psychiatr. Genet.* 2001. T. 11. № 2. С. 105–109.
9. Kauhanen J., Hallikainen T., Tuomainen T.P., Koulu M., Karvonen M.K., Salonen J.T. Association between the functional polymorphism of catechol-O-methyltransferase gene and alcohol consumption among social drinkers // *Alcoholism: Clin. Exp. Res.* 2000. T. 24. С. 135–139.
10. Lachman H.M., Nolan K.A., Mohr P., Saito T., Volavka J. Association between catechol O-methyltransferase genotype and violence in schizophrenia and schizoaffective disorder // *Am. J. Psychiatry*. 1998. T. 155. С. 835–837.
11. Lee H.J., Lee H.S., Kim Y.K., Kim S.H., Kim L., Lee M.S., Joe S.H., Jung I.K., Suh K.Y., Kim S. Allelic variants interaction of dopamine receptor D4 polymorphism correlate with personality traits in young Korean female population // *Am. J. Med. Genet.* 2003. T. 118B. № 1. С. 76–80.
12. Malhotra A.K., Kestler L.J., Mazzanti C., Bates J.A., Goldberg T., Goldman D. A functional polymorphism in the COMT gene and performance on a test of prefrontal cognition // *Am. J. Psychiatry*. 2002. T. 159. № 4. С. 652–654.
13. Matsumoto M., Hidaka K., Tada S., Tasaki Y., Yamaguchi T. Low levels of mRNA for dopamine D4 receptor in human cerebral cortex and striatum // *J. Neurochem.* 1996. T. 66. № 3. С. 915–919.
14. Matsumoto M., Weickert C.S., Beltaifa S., Kolachana B., Chen J., Hyde T.M., Herman M.M., Weinberger D.R., Kleinman J.E. Catechol O-methyltransferase (COMT) mRNA expression in the dorsolateral prefrontal cortex of patients with schizophrenia // *Neuropsychopharmacology*. 2003. T. 28. № 8. С. 1521–1530.
15. Meyer-Lindenberg A., Kohn P.D., Kolachana B., Kippenhan S., McClerney-Leo A., Nussbaum R., Weinberger D.R., Berman K.F. Midbrain dopamine and prefrontal function in humans: interaction and modulation by COMT genotype // *Nat. Neurosci.* 2005. T. 8. № 5. С. 594–596.
16. Nolan K.A., Volavka J., Czobor P., Cseh A., Lachman H., Saito T., Tiihonen J., Putkonen A., Hallikainen T., Kotilainen I., Rasanen P., Isohanni M., Jarvelin M.R., Karvonen M.K. Suicidal behavior in patients with schizophrenia is related to COMT polymorphism // *Psychiatr. Genet.* 2000. T. 10. P. 117–124.
17. Okuyama Y., Ishiguro H., Nankai M., Shibuya H., Watanabe A., Arinami T. Identification of a polymorphism in the promoter region of DRD4 associated with the human novelty seeking personality trait // *Mol. Psychiatry*. 2000. T. 5. С. 64–69.
18. Palmatier M.A., Kang A.M., Kidd K.K. Global variation in the frequencies of functionally different catechol-O-methyltransferase alleles // *Biol. Psychiatry*. 1999. T. 46. № 4. P. 557–567.
19. Reuter M., Hennig J. Association of the functional catechol-O-methyltransferase VAL158MET polymorphism with the personality trait of extraversion // *Neuroreport*. 2005. T. 16. № 10. P. 1135–1138.
20. Ronai Z., Szekely A., Nemoda Z., Lakatos K., Gervai J., Staub M., Sasvari-Szekely M. Association between Novelty Seeking and the –521 C/T polymorphism in the promoter region of the DRD4 gene // *Mol. Psychiatry*. 2001. T. 6. № 1. P. 35–38.
21. Rotondo A., Mazzanti C., Dell'Osso L., Rucci P., Sullivan P., Bouanani S., Gonnelli C., Goldman D., Casano G.B. Catechol-O-methyltransferase, serotonin transporter, and tryptophan hydroxylase gene polymorphisms in bipolar disorder patients with and without comorbid panic disorder // *Am. J. Psychiatry*. 2002. T. 159. P. 23–29.
22. Rubinstein M., Phillips T.J., Bunzow J.R., Falzone T.L., Dziejczapolski G., Zhang G., Fang Y., Larson J.L., McDougall J.A., Chester J.A., Saez C., Pugsley T.A., Gershanik O., Low M.J., Grandy D.K. Mice lacking dopamine D4 receptors are supersensitive to ethanol, cocaine, and methamphetamine // *Cell*. 1997. T. 90. P. 991–1001.
23. Rujescu D., Giegling I., Gietl A., Hartmann A.M., Moller H.J. A functional single nucleotide polymorphism (V158M) in the COMT gene is associated with aggressive personality traits // *Biol. Psychiatry*. 2003. T. 54. P. 34–39.
24. Sanya I.S., Van Tol H.H. Review the role of dopamine D4 receptors in schizophrenia and antipsychotic action // *J. Psychiatr. Res.* 1997. T. 31. № 2. P. 219–232.
25. Schinka J.A., Letsch E.A., Crawford F.C. DRD4 and novelty seeking: results of meta-analyses // *Am. J. Med. Genet.* 2002. T. 114. № 6. P. 643–648.

26. *Shifman S., Bronstein M., Sternfeld M., Pisante-Shalom A., Lev-Lehman E., Weizman A., Reznik I, Spivak B., Grisaru N., Karp L., Schiffer R., Kotler M., Strous R.D., Swartz-Vanetik M., Knobler H.Y., Shinar E., Beckmann J.S., Yakir B., Risch N., Zak N.B., Darvasi A.* A highly significant association between a COMT haplotype and schizophrenia // *Am. J. Hum. Genet.* Т. 71. № 6. P. 1296–1302.
27. *Strous R.D., Bark N., Parsia S.S., Volavka J., Lachman H.M.* Analysis of a functional catechol-O-methyltransferase gene polymorphism in schizophrenia: evidence for association with aggressive and antisocial behavior // *Psychiatry. Res.* 1997. Т. 69. P. 71–77.
28. *Tsai S.J., Hong C.J, Yu Y.W., Chen T.J.* Association study of catechol-O-methyltransferase gene and dopamine D4 receptor gene polymorphisms and personality traits in healthy young chinese females // *Neuropsychobiology.* 2004. Т. 50. № 2. P. 153–156.
29. *Tunbridge E.M., Bannerman D.M., Sharp T., Harrison P.J.* Catechol-O-methyltransferase inhibition improves set-shifting performance and elevates stimulated dopamine release in the rat prefrontal cortex // *J. Neurosci.* 2004. Т. 24. № 23. P. 5331–5335.
30. *Weinberger D.R., Egan M.F., Bertolino A., Callicott J.H., Mattay V.S., Lipska B.K., Berman K.F., Goldberg T.E.* Prefrontal neurons and the genetics of schizophrenia // *Biol. Psychiatry.* 2001. Т. 50. № 11. P. 825–844.