

**БИОЛОГИЯ****BIOLOGY**

УДК 57+616+316

<https://doi.org/10.29235/1561-8323-2022-66-3-294-300>

Поступило в редакцию 01.04.2022

Received 01.04.2022

**И. Б. Моссе<sup>1</sup>, Л. В. Кухтинская<sup>1</sup>, Н. Г. Седляр<sup>1</sup>, Т. В. Докукина<sup>2</sup>,  
академик А. В. Кильчевский<sup>1</sup>**

<sup>1</sup>*Институт генетики и цитологии Национальной академии наук Беларуси, Минск, Республика Беларусь*

<sup>2</sup>*Республиканский научно-практический центр психического здоровья Министерства здравоохранения Республики Беларусь, Минск, Республика Беларусь*

**РОЛЬ ПОЛИМОРФНЫХ ВАРИАНТОВ ГЕНОВ  
ДОФАМИНЕРГИЧЕСКОЙ СИСТЕМЫ В ФОРМИРОВАНИИ  
ПСИХОЭМОЦИОНАЛЬНОГО СТАТУСА ЧЕЛОВЕКА**

**Аннотация.** Гены нейромедиаторных систем мозга играют значительную роль в формировании психологических свойств человека. Дофаминергическая система является одной из ведущих систем, оказывающих влияние на проявление индивидуальных психологических особенностей и развитие тревожно-депрессивных расстройств. Нами проанализирована ассоциация полиморфных вариантов генов дофаминергической системы с психоэмоциональным статусом человека. В исследовании приняли участие 1454 представителя белорусской популяции. В качестве групп предположительно более стрессоустойчивых исследованы генотипы 167 сотрудников спецподразделений Министерства внутренних дел Республики Беларусь и 235 высококвалифицированных спортсменов. Противоположную группу составили 534 пациента РНПЦ психического здоровья Министерства здравоохранения Республики Беларусь с личностными расстройствами и девиантным поведением. В группу популяционного контроля вошли 518 добровольцев без известных патологий. В результате проведенного психологического тестирования определены методом квартилей группы с низкой и высокой эмоциональной стабильностью. Молекулярно-генетическое тестирование групп по 11 полиморфным вариантам 5 генов дофаминергической системы позволило выявить информативные генетические маркеры психоэмоционального статуса человека. Наиболее значимыми оказались полиморфизмы rs4680 и rs165599 гена катехол-О-метилтрансферазы *COMT*, rs1611115 гена фермента метаболизма дофамина допамин-β-гидроксилазы *DBH* и rs6275 гена дофаминовых рецепторов *DRD2*. Полученные результаты могут быть использованы для превентивной диагностики нарушений психоэмоциональной сферы, а также для разработки программ коррекции пограничных состояний, девиантного и делинквентного поведения, а также психических заболеваний.

**Ключевые слова:** психоэмоциональный статус, дофаминергическая система, молекулярно-генетический анализ

**Для цитирования.** Роль полиморфных вариантов генов дофаминергической системы в формировании психоэмоционального статуса человека / И. Б. Моссе [и др.] // Докл. Нац. акад. наук Беларуси. – 2022. – Т. 66, № 3. – С. 294–300. <https://doi.org/10.29235/1561-8323-2022-66-3-294-300>

**Irma B. Mosse<sup>1</sup>, Lilia V. Kukhtinskaya<sup>1</sup>, Nikita G. Sedliar<sup>1</sup>,  
Tatyana V. Dokukina<sup>2</sup>, Academician Alexander V. Kilchevsky<sup>1</sup>**

<sup>1</sup>*Institute of Genetics and Cytology of the National Academy of Sciences of Belarus, Minsk, Republic of Belarus*

<sup>2</sup>*Republican Scientific and Practical Center for Mental Health of the Ministry of Health of the Republic of Belarus, Minsk, Republic of Belarus*

**ROLE OF THE GENE POLYMORPHIC VARIANTS OF THE DOPAMINERGIC SYSTEM  
IN THE FORMATION OF THE HUMAN PSYCHO-EMOTIONAL STATUS**

**Abstract.** The genes of the neurotransmitter systems of the brain play a significant role in the formation of the psychological properties of a person. The dopaminergic system is one of the leading systems influencing the manifestation of individual psychological characteristics and the development of anxiety and depressive disorders. The association of polymorphic variants of the dopaminergic system genes with the psycho-emotional status of a person was analyzed using the molecular genetic analysis. The study involved 1454 representatives of the Belarusian population. The genotypes of 167 employees of the special forces of the Ministry of Internal Affairs of the Republic of Belarus and 235 highly skilled athletes were studied as the groups

that were supposedly more stress-resistant. The opposite group consisted of 534 patients of the Republican Scientific and Practical Center for Mental Health with personality disorders and deviant behavior. The population control group included 518 volunteers representing the population of Belarus without known pathologies. As a result of the psychological testing, the groups with low and high emotional stability were identified by the quartile method. Genetic testing of groups with 11 polymorphic variants of 5 genes of the dopaminergic system made it possible to identify informative genetic markers of a person's psycho-emotional status. The most significant polymorphisms were rs4680 and rs165599 of the *COMT* catechol-O-methyltransferase gene, rs1611115 of the dopamine-metabolizing enzyme dopamine- $\beta$ -hydroxylase gene *DBH*, and rs6275 of the type 2 dopamine receptor gene *DRD2*. The results obtained can be used for preventive diagnostics of disorders in the psycho-emotional sphere, as well as for the development of programs for correction of borderline states, deviant and delinquent behavior, as well as mental illness.

**Keywords:** psychoemotional status, dopaminergic system, molecular genetic analysis

**For citation.** Mosse I. B., Kukhtinskaya L. V., Sedliar N. G., Dokukina T. V., Kilchevsky A. V. Role of the gene polymorphic variants of the dopaminergic system in the formation of the human psycho-emotional status. *Doklady Natsional'noi akademii nauk Belarusi = Doklady of the National Academy of Sciences of Belarus*, 2022, vol. 66, no. 3, pp. 294–300 (in Russian). <https://doi.org/10.29235/1561-8323-2022-66-3-294-300>

**Введение.** Согласно современным научным исследованиям, гены нейромедиаторных систем мозга играют значительную роль в формировании психологических свойств человека, поэтому раннее выявление генов-кандидатов психоэмоциональных особенностей личности является прогностически важным и значимым. Стратегия поиска таких генов основывается на исследовании полиморфных вариантов генов разных нейромедиаторных систем.

Дофаминэргическая система является одной из ведущих систем, оказывающих влияние на проявление индивидуальных особенностей психоэмоциональной сферы и развитие тревожно-депрессивных расстройств [1; 2]. Дофамин – нейромедиатор, регулирующий ряд высших мозговых функций (эмоции, обучение, память, внимание и др.) [2]. Субстратом для синтеза дофамина служит L-тирозин, который в присутствии тирозингидроксилазы в аксоплазме нейрона превращается в 3,4-дигидроксифенилаланин (ДОФА), а затем в дофамин [3]. Выделяемый в синаптическую щель дофамин участвует в передаче нервного импульса. Дегградация дофамина в синаптической щели, как и других катехоламинов, протекает при участии ферментов катехол-O-метилтрансферазы (COMT).

Цель исследования заключалась в изучении генетических детерминант психоэмоционального статуса личности на примере полиморфных вариантов генов дофаминэргической системы. Нами были отобраны для исследования 11 полиморфных вариантов 5 генов дофаминэргической системы: катехол-O-метилтрансферазы *COMT* (rs4680, rs165599), фермента метаболизма дофамина допамин- $\beta$ -гидроксилазы *DBH* (rs1108580, rs1611115), дофаминовых рецепторов тип 2 *DRD2* (rs6277, rs6275, rs1800497), дофаминовых рецепторов тип 4 *DRD4* (rs1800955), регуляторной субъединицы 1B белка фосфатазы 1 (дофамин и цАМФА-регулируемого нейронального фосфопротеина) *PPP1R1B* (rs907094, rs879606, rs3764352), ассоциированных с психоэмоциональным статусом человека.

**Материалы и методы исследования.** Общий объем исследуемой выборки составил 1454 человека. В качестве групп предположительно более стрессоустойчивых исследованы генотипы 167 сотрудников спецподразделений Министерства внутренних дел Республики Беларусь и 235 высококвалифицированных спортсменов, т. е. людей, испытывающих постоянные физические и психические нагрузки. Противоположную группу составили 534 пациента РНПЦ психического здоровья Министерства здравоохранения Республики Беларусь с личностными расстройствами и девиантным поведением. В группу популяционного контроля вошли 518 добровольцев, представляющих население Беларуси, без известных патологий.

От каждого участника было получено информированное согласие на включение в исследование. Дизайн исследования утвержден Биоэтическим комитетом РНПЦ психического здоровья Министерства здравоохранения Республики Беларусь.

Генотипирование проведено по 11 полиморфным вариантам 5 генов дофаминэргической системы с последующей оценкой связи полученных результатов с компонентами психоэмоциональной устойчивости.

В качестве биологического материала была использована тотальная геномная ДНК, выделенная из лейкоцитов периферической венозной крови с применением набора реагентов «ДНК-Экс-

тран» («Синтол», Россия), а также из буккального эпителия, взятого на ватный тампон-зонд, при помощи коммерческого набора реагентов «Нуклеосорб» модификация А (ОДО «Праймтех», Республика Беларусь). Для контроля количественных характеристик полученной ДНК использовали флуориметрический анализ на базе прибора GloMax Explorer (Promega, США) и набора реагентов QuantiFluor® ONE dsDNA System (Promega, США).

Для установления генотипов по целевым локусам применяли метод полимеразной цепной реакции (ПЦР) в реальном времени с использованием прибора CFX96 Touch (BioRad, США) и с последующим анализом полученных результатов с помощью программного обеспечения CFX96 Manager 3.1. Использовались готовые коммерческие TaqMan MGB зонды (Applied Biosystems, США).

Статистическую обработку данных проводили с использованием пакета программ Microsoft Excel 2016, онлайн-калькуляторов SNPstats (<https://www.snpstats.net>) и Medstatistic (<https://medstatistic.ru>). Наблюдаемые частоты генотипов проверяли на соответствие равновесию Харди–Вайнберга. Оценку влияния полиморфных вариантов на риск развития заболевания проводили с помощью отношения шансов (OR). Результаты анализа считали статистически значимыми при уровне  $p < 0,05$ .

**Результаты и их обсуждение.** Для оценки психоэмоционального состояния испытуемых были применены скрининговый клинический тест «Госпитальная шкала тревоги и депрессии (HADS)» [4] и валидизированная русскоязычная версия международного опросника «Шкала воспринимаемого стресса (Шкала стресса Коэна)» («The Perceived Stress Scale») в двух вариантах, включающих 10 и 14 вопросов (PSS-10 и PSS-14 соответственно). HADS-тест использовали с целью определения склонности исследуемых индивидов к ощущению тревожности и/или подавленного (депрессивного) состояния. Шкала составлена из 14 пунктов и включает 2 подшкалы: «тревога» и «депрессия». Баллы по каждой подшкале подсчитывались отдельно. Максимально возможное количество баллов по HADS-тесту составляет 42, минимальное – 0.

Тест PSS определяет уровень воспринимаемого стресса, т. е. субъективного восприятия напряженности ситуации. Ответы на вопросы оценивались по 5-балльной шкале в диапазоне от 1 до 5 за ответ. Более высокие суммарные баллы, соответственно, указывают на более высокий уровень воспринимаемого стресса [5; 6]. Для оценки способности противостоять нервно-психическим перегрузкам нами использовалась версия, включающая 10 вопросов (PSS-10). Суммарно тестирование проводилось по 28 вопросам, максимально возможное количество баллов, которые можно набрать по обоим тестам, составляет 98, минимальное – 0.

В зависимости от количества набранных баллов по каждому из тестов в отдельности и, соответственно, степени выраженности тестируемого признака, испытуемые были разделены на группы с использованием метода квартилей: 1-я группа – LSC (Low Score Category), включающая 25 % лиц, набравших минимальное количество баллов по каждому из тестов и попадающих в нижний квартиль распределения (1-й квантиль); 2-я группа – HSC (High Score Category), к которой отнесли 25 % респондентов, набравших максимальное количество баллов, т. е. верхний квартиль распределения, соответственно, имеющих нарушения психоэмоциональной сферы, вплоть до субклинического и клинического проявления. Согласно методу квартилей, группа лиц, набравших среднее количество баллов и составляющих 50 % респондентов (2 и 3 квартиль), исключались из дальнейшего анализа.

Для групп 1 и 2 исследовано распределение частот полиморфных вариантов генов дофаминэргической системы – кандидатов для выявления генетических маркеров психоэмоционального статуса человека (таблица).

На основании результатов генетического тестирования проведен анализ ассоциации отобранных полиморфных вариантов генов с психоэмоциональными особенностями исследуемых лиц: с вероятностью развития депрессивных и тревожных состояний (тест HADS, подшкалы «депрессия» и «тревога»), восприятием стресса и устойчивостью к нервно-психическим перегрузкам (опросник PSS-10) и психоэмоциональной устойчивостью в целом (комбинация тестов PSS-14 и HADS).

**Распределение аллельных вариантов генов дофаминергической системы, достоверно различающихся в группах с разным количеством баллов по тестам психологического тестирования**  
**Distribution of the allelic variants of the dopaminergic system genes different in the groups with different scores on psychological tests**

Полиморфный вариант Polymorphic variant	Тест Test	Аллельный вариант Allelic variant	Частота генотипов, % Genotype frequency, %		$\chi^2$	p-value	OR (95 % CI)
			Группа 1 (LSC) Group 1 (LSC)	Группа 2 (HSC) Group 2 (HSC)			
COMT rs4680	HADS-D	G/G	22,8	31,4	7,40	0,024	1,36 (0,89–2,07)
		G/A	52,0	42,9			0,60 (0,41–0,87)
		A/A	25,2	25,7			0,74 (0,48–1,13)
	HADS-T	G/G	22,9	32,3	19,39	<0,001	1,03 (0,67–1,59)
		G/A	56,4	39,3			0,49 (0,34–0,71)
		A/A	20,7	28,4			0,97 (0,63–1,49)
	PSS-10	G/G	22,8	30,9	5,63	0,059*	1,38 (0,89–2,14)
		G/A	51,8	44,3			0,63 (0,43–0,93)
		A/A	25,4	24,8			0,72 (0,47–1,12)
	PSS-14+ HADS	G/G	21,2	31,5	10,21	0,006	1,44 (0,93–2,25)
		G/A	54,3	43,3			0,54 (0,37–0,79)
		A/A	24,4	25,2			0,69 (0,45–1,08)
COMT rs165599	HADS-T	A/A	37,1	46,1	6,08	0,048	1,27 (0,78–2,07)
		A/G	50,1	41,4			0,66 (0,48–0,92)
		G/G	12,8	12,5			0,79 (0,48–1,28)
DRD2 rs6275	HADS-D	C/C	42,0	42,3	5,11	0,077*	0,71 (0,45–1,10)
		C/T	44,4	38,1			0,85 (0,61–1,19)
		T/T	13,6	19,5			1,42 (0,91–2,23)
	HADS-T	C/C	40,1	43,7	0,18	0,046	0,68 (0,43–1,06)
		C/T	45,8	37,1			0,74 (0,53–1,04)
		T/T	14,1	19,2			1,25 (0,80–1,95)
DBH rs1611115	PSS-10	C/C	55,3	63,9	7,11	0,028	0,85 (0,41–1,79)
		C/T	40,5	30,4			0,65 (0,47–0,91)
		T/T	4,2	5,7			1,17 (0,56–2,46)

Примечание: группа 1 (LSC) – 25 % лиц, попадающих в нижний квартиль распределения; группа 2 (HSC) – 25 % лиц, попадающих в верхний квартиль распределения; \* – различия на уровне тенденции; HADS-D – подшкала «депрессия»; HADS-T – подшкала «тревога».

Note: group 1 (LSC) – 25 % of persons falling into the lower quartile of distribution; group 2 (HSC) – 25 % of persons falling into the upper quartile of distribution; \* – differences at the trend level; HADS-D – “depression subscale”; HADS-T – “anxiety” subscale.

Наиболее значимые результаты получены для генов *COMT* (rs4680 и rs165599), *DRD2* (rs6275) и *DBH* (rs1611115).

Ген *COMT* кодирует фермент катехол-О-метилтрансферазу и считается ключевым модулятором обмена нейропептидов и функционирования мезокортикальной дофаминергической системы [2]. Ген *COMT* расположен на участке 22q11.1-q11.2. Предполагают, что регион 22q11.21 детерминирует шизофрению и биполярное аффективное расстройство [6]. Наиболее известен полиморфный вариант rs4680 (G472A), представляющий собой однонуклеотидную замену в экзоне 4 гена с замещением аминокислоты *Val* на *Met* и оказывающий влияние на метаболическую активность фермента [7]. В случае носительства варианта *Val* (аллель *G*) дофаминергическая активность катехол-О-метилтрансферазы возрастает на 40 % [7; 8]. По нашим данным полиморфный вариант rs4680 гена *COMT* оказался наиболее значимым при оценке связи генов дофаминергической системы с компонентами психоэмоционального статуса. Из данных, приведенных в таблице, видно, что генотип *G/G* гена *COMT* (rs4680) чаще встречается в группе лиц с высоким числом баллов, предположительно отличающихся лабильным психоэмоциональным статусом. Согласно полученным нами результатам, носительство аллеля *A* полиморфного варианта rs4680

детерминирует стабильный психоэмоциональный статус. Соответственно, аллель *A* и генотипы *A/A* и *A/G* связаны с высокой психологической устойчивостью и низкой степенью проявления депрессивной симптоматики или ее отсутствием.

При сравнении частот аллельных вариантов гена *COMT* rs165599 в группах лиц с низким (1 группа) и высоким (2 группа) количеством баллов нами обнаружены достоверные различия при  $p < 0,05$  в частотах генотипа *A/A* и *A/G*. Во 2-й группе генотип *A/A* встречается чаще, чем в 1-й группе при рассмотрении всех изучаемых нами компонентов психоэмоционального статуса, но достоверная связь установлена только с симптомом тревоги ( $p = 0,048$ ). Полиморфный вариант rs165599 гена *COMT* расположен в районе 3'-нетранслируемой области рядом с экзоном 1 изоформы *MB-COMT* [9] и оказывает влияние на транскрипцию, стабильность мРНК и эффективность трансляции [3]. При носительстве аллеля *G* экспрессия гена *COMT* снижается на 12–43 % в сравнении с аллелем *A* [10]. Этим, очевидно, и объясняется ассоциация аллеля *A* с тревожным компонентом психоэмоционального статуса.

При анализе результатов генотипирования rs6275 гена *DRD2* в группах, разделенных по подшкале «депрессия» HADS-теста, наблюдались различия на уровне тенденции ( $p = 0,077$ ). Во 2-й группе частота встречаемости генотипа *T/T* составила 19,5 % в сравнении с 13,6 % в первой группе. Ген *DRD2*, кодирующий наиболее распространенный рецептор дофамина, расположен в локусе 11q22.3-23.1. Показано, что стимуляция рецепторов дофамина лежит в основе проявления страха и тревоги [11].

По гену *DBH* (rs1611115) также обнаружены достоверные различия между группами. Генотип *C/C* гена *DBH* чаще встречается у лиц во 2-й группе (HSC), чем в 1-й группе (LSC) (63,9 и 55,3 % соответственно;  $p = 0,029$ ). Частота гетерозиготного генотипа *C/T* преобладает в группе с низким количеством баллов (40,5 %) в сравнении с группой с высоким числом баллов (30,4 %). Ген *DBH* локализован в регионе 9q34 и играет ключевую роль в биосинтезе норадреналина [12]. Полиморфные варианты *DBH* связаны с рядом нервно-психических расстройств (униполярной и биполярной депрессией, шизофренией) [13; 14]. Наиболее известен вариант rs1611115 гена, который представляет собой замену  $C > T$  в положении 1021 и оказывает влияние на активность фермента, а через него на эффективность рабочей памяти, эмоциональную устойчивость и принятие решений [15]. Аллель *T* кодирует низкоактивный фермент [13]. Лица с генотипами *T/T*, *C/T* и *C/C* имеют соответственно очень низкий, низкий и нормальный уровень активности *DBH* [13; 15].

**Заключение.** Исследованы генетические детерминанты психоэмоционального статуса личности на примере 11 полиморфных вариантов 5 генов дофаминэргической системы: катехол-О-метилтрансферазы *COMT* (rs4680, rs165599), фермента метаболизма дофамина допамин- $\beta$ -гидроксилазы *DBH* (rs1108580, rs1611115), дофаминовых рецепторов тип 2 *DRD2* (rs6277, rs6275, rs1800497), дофаминовых рецепторов тип 4 *DRD4* (rs1800955), регуляторной субъединицы 1В белка фосфатазы 1 (дофамин и цАМФА-регулируемого нейронального фосфопротеина) *PPP1R1B* (rs907094, rs879606, rs3764352), ассоциированных с психоэмоциональным статусом человека.

В исследовании приняли участие 1454 представителя белорусской популяции. В результате проведенного психологического тестирования определены методом квартилей группы с низкой и высокой эмоциональной стабильностью. Молекулярно-генетическое тестирование групп позволило выявить информативные генетические маркеры психоэмоционального статуса человека. Наиболее значимыми оказались полиморфизмы rs4680 и rs165599 гена катехол-О-метилтрансферазы *COMT*, rs1611115 гена фермента метаболизма дофамина допамин- $\beta$ -гидроксилазы *DBH* и rs6275 гена дофаминовых рецепторов *DRD2*.

Сравнение результатов генетического и психологического тестирования, полученных в ходе исследования, свидетельствует о значительной роли ряда генов дофаминэргической системы в формировании психоэмоциональной устойчивости человека. Полученные данные могут быть использованы для превентивной диагностики нарушений психоэмоциональной сферы, а также для разработки программ коррекции пограничных состояний, девиантного поведения, а также психических заболеваний.

**Благодарности.** Работа выполнена в рамках реализации мероприятия «Разработка методики определения статуса генетических локусов и прижизненной модификации участков ДНК, влияющих на психоэмоциональный статус человека» НТП Союзного государства «Разработка инновационных геногеографических и геномных технологий идентификации личности и индивидуальных особенностей человека на основе изучения генофондов регионов Союзного государства» («ДНК-идентификация»).

**Acknowledgements.** The results obtained in the project “Development of a methodology for determining the status of genetic loci and lifetime modification of DNA sites affecting the psychoemotional status of a person” of the research-and-technological program of the Union State of Russia and Belarus “DNA Identification”.

### Список использованных источников

1. Калимуллина, Л. Б. Анализ ассоциаций по сочетаниям генотипов полиморфных ДНК-локусов (tag 1a и NcoI) Drd2, 256A/G гена Slc6a3 и объемных характеристик миндалевидного комплекса мозга с повышенной тревожностью / Л. Б. Калимуллина, А. В. Ахмадеев, А. Я. Ханнанова // Успехи современного естествознания. – 2011. – № 11. – С. 9–11.
2. Benjamin, J. *Molecular Genetics and the Human Personality* / J. Benjamin, R. P. Ebstein, R. H. Belmaker. – American Psychiatric Pub., 2008. – 452 p.
3. Dopamine multilocus genetic profiles predict sex differences in reactivity of the human reward system / E. K. Diekhof [et al.] // *Brain Struct. Funct.* – 2021. – Vol. 226, N 4. – P. 1099–1114. <https://doi.org/10.1007/s00429-021-02227-6>
4. A validation study of the Hospital Anxiety and Depression Scale (HADS) in different groups of Dutch subjects / P. Spinhoven [et al.] // *Psychol. Med.* – 1997. – Vol. 27, N 2. – P. 363–370. <https://doi.org/10.1017/s0033291796004382>
5. Cohen, S. A Global Measure of Perceived Stress / S. Cohen, T. Kamarck, R. Mermelstein // *J. Health Soc. Behav.* – 1983. – Vol. 24, N 4. – P. 385–396. <https://doi.org/10.2307/2136404>
6. Валидизация русскоязычной версии опросника «Шкала воспринимаемого стресса-10» / В. А. Абабков [и др.] // Вестн. С.-Петерб. ун-та. Сер. 16: Психология. Педагогика. – 2016. – № 2. – С. 6–15. <https://doi.org/10.21638/11701/spbu16.2016.202>
7. Look beyond Catechol-O-Methyltransferase genotype for catecholamines derangement in migraine: the BioBIM rs4818 and rs4680 polymorphisms study / M. L. De Marchis [et al.] // *J. Headache Pain.* – 2015. – Vol. 16, N 1. – P. 37–45. <https://doi.org/10.1186/s10194-015-0520-x>
8. Dean, B. Associations between catechol-O-methyltransferase (COMT) genotypes at rs4818 and rs4680 and gene expression in human dorsolateral prefrontal cortex / B. Dean, G. M. Parkin, A. S. Gibbons // *Exp. Brain Res.* – 2020. – Vol. 238, N 2. – P. 477–486. <https://doi.org/10.1007/s00221-020-05730-0>
9. Genomic organization of the human catechol O-methyltransferase gene and its expression from two distinct promoters / J. Tenhunen [et al.] // *Eur. J. Biochem.* – 1994. – Vol. 223, N 3. – P. 1049–1059. <https://doi.org/10.1111/j.1432-1033.1994.tb19083.x>
10. A haplotype implicated in schizophrenia susceptibility is associated with reduced COMT expression in human brain / N. J. Bray [et al.] // *Am. J. Hum. Genet.* – 2003. – Vol. 73, N 1. – P. 152–161. <https://doi.org/10.1086/376578>
11. Effect of COMT Val<sup>108/158</sup> Met genotype on frontal lobe function and risk for schizophrenia / M. F. Egan [et al.] // *Proc. Natl. Acad. Sci.* – 2001. – Vol. 98, N 12. – P. 6917–6922. <https://doi.org/10.1073/pnas.111134598>
12. Regulatory Polymorphisms in Human DBH Affect Peripheral Gene Expression and Sympathetic Activity / E. S. Barrie [et al.] // *Circ. Res.* – 2014. – Vol. 115, N 12. – P. 1017–1025. <https://doi.org/10.1161/circresaha.116.304398>
13. Association of regulatory variants of dopamine β-hydroxylase with cognition and tardive dyskinesia in schizophrenia subjects / T. J. Panchaichira [et al.] // *J. Psychopharmacol. Oxf. Engl.* – 2020. – Vol. 34, N 3. – P. 358–369. <https://doi.org/10.1177/0269881119895539>
14. The dopamine β-hydroxylase –1021C/T polymorphism is associated with the risk of Alzheimer’s disease in the Epistasis Project / O. Combarros [et al.] // *BMC Med. Genet.* – 2010. – Vol. 11, N 1. – P. 162–172. <https://doi.org/10.1186/1471-2350-11-162>
15. Effects of cultural intensity and density regime treatment on post-thinning loblolly pine individual tree DBH increment in the lower coastal plain of the southeastern United States / J. T. Perren [et al.] // *Proc. 18th Bienn. South. Silv. Res. Conf. E-Gen Tech Rep SRS-212 Asheville NC US Dep. Agric. For. Serv. South. Res. Stn. 614 P.* – 2016. – Vol. 212. – P. 288–292.

### References

1. Kalimullina L. B., Akhmadeev A. V., Khannanova A. Ya. Analysis of associations on combinations of genotypes of polymorphic DNA-locus (tag 1a and NcoI) Drd2, 256A/G OF THE Slc6a3 gene and volume characteristics of the almondal complex of the brain with increased anxiety. *Uspekhi sovremennogo estestvoznaniya* [Advances in Current Natural Sciences], 2011, no. 11, pp. 9–11 (in Russian).
2. Benjamin J., Ebstein R. P., Belmaker R. H. *Molecular Genetics and the Human Personality*. American Psychiatric Pub, 2008. 452 p.
3. Diekhof E. K., Richter A., Brodmann K., Gruber O. Dopamine multilocus genetic profiles predict sex differences in reactivity of the human reward system. *Brain Structure and Function*, 2021, vol. 226, no. 4, pp. 1099–1114. <https://doi.org/10.1007/s00429-021-02227-6>
4. Spinhoven P., Ormel J., Sloekers P. P. A., Kempen G. I. J. M., Speckens A. E. M., Van Hemert A. M. A validation study of the Hospital Anxiety and Depression Scale (HADS) in different groups of Dutch subjects. *Psychological Medicine*, 1997, vol. 27, no. 2, pp. 363–370. <https://doi.org/10.1017/s0033291796004382>

5. Cohen S., Kamarck T., Mermelstein R. A Global Measure of Perceived Stress. *Journal of Health and Social Behavior*, 1983, vol. 24, no. 4, pp. 385–396. <https://doi.org/10.2307/2136404>
6. Ababkov V. A., Barisnikov K., Vorontzova-Wenger O. V., Gorbunov I. A., Kapranova S. V., Pologaeva E. A., Stuklov K. A. Validation of the Russian version of the questionnaire “Scale of perceived stress–10”. *Vestnik of Saint-Petersburg University. Series 16. Psychology. Education*, 2016, no. 2, pp. 6–15 (in Russian). <https://doi.org/10.21638/11701/spbu16.2016.202>
7. De Marchis M. L., Barbanti P., Palmirotta R., Egeo G., Aurilia C., Fofi L., Piroso S., Ialongo C., Della-Morte D., D’Andrea G., Ferroni P., Guadagni F. Look beyond Catechol-O-Methyltransferase genotype for catecholamines derangement in migraine: the BioBIM rs4818 and rs4680 polymorphisms study. *Journal of Headache and Pain*, 2015, vol. 16, no. 1, pp. 37–45. <https://doi.org/10.1186/s10194-015-0520-x>
8. Dean B., Parkin G. M., Gibbons A. S. Associations between catechol-O-methyltransferase (COMT) genotypes at rs4818 and rs4680 and gene expression in human dorsolateral prefrontal cortex. *Experimental Brain Research*, 2020, vol. 238, no. 2, pp. 477–486. <https://doi.org/10.1007/s00221-020-05730-0>
9. Tenhunen J., Salminen M., Lundstrom K., Kiviluoto T., Savolainen R., Ulmanen I. Genomic organization of the human catechol O-methyltransferase gene and its expression from two distinct promoters. *European Journal of Biochemistry*, 1994, vol. 223, no. 3, pp. 1049–1059. <https://doi.org/10.1111/j.1432-1033.1994.tb19083.x>
10. Bray N. J., Buckland P. R., Williams N. M., Williams H. J., Norton N., Owen M. J., O’Donovan M. C. A Haplotype implicated in schizophrenia susceptibility is associated with reduced COMT expression in human brain. *American Journal of Human Genetics*, 2003, vol. 73, no. 1, pp. 152–161. <https://doi.org/10.1086/376578>
11. Egan M. F., Goldberg T. E., Kolachana B. S., Callicott J. H., Mazzanti C. M., Straub R. E., Goldman D., Weinberger D. R. Effect of COMT Val<sup>108/158</sup> Met genotype on frontal lobe function and risk for schizophrenia. *Proceedings of the National Academy of Sciences*, 2001, vol. 98, no. 12, pp. 6917–6922. <https://doi.org/10.1073/pnas.111134598>
12. Barrie E. S., Weinschenker D., Verma A., Pendergrass S. A., Lange L. A., Ritchie M. D., Wilson J. G., Kuivaniemi H., Tromp G., Carey D. J., Gerhard G. S., Brilliant M. H., Hebring S. J., Cubells J. F., Pinsonneault J. K., Norman G. J., Sadee W. Regulatory Polymorphisms in Human DBH Affect Peripheral Gene Expression and Sympathetic Activity. *Circulation Research*, 2014, vol. 115, no. 12, pp. 1017–1025. <https://doi.org/10.1161/circresaha.116.304398>
13. Punaichira T. J., Mukhopadhyay A., Kukshal P., Bhatia T., Deshpande S. N., Thelma B. K. Association of regulatory variants of dopamine  $\beta$ -hydroxylase with cognition and tardive dyskinesia in schizophrenia subjects. *Journal of Psychopharmacology*, 2020, vol. 34, no. 3, pp. 358–369. <https://doi.org/10.1177/0269881119895539>
14. Combarros O., Warden D. R., Hammond N., Cortina-Borja M., Belbin O., Lehmann M. G., Wilcock G. K., Brown K., Kehoe P. G., Barber R., Coto E., Alvarez V., Deloukas P., Gwilliam R., Heun R., Kölsch H., Mateo I., Oulhaj A., Arias-Vásquez A., Schuur M., Aulchenko Yu. S., Ikram M. A., Breteler M. M., van Duijn C. M., Morgan K., Smith A. D., Lehmann D. J. The dopamine  $\beta$ -hydroxylase -1021C/T polymorphism is associated with the risk of Alzheimer’s disease in the Epistasis Project. *BMC Medical Genetics*, 2010, vol. 11, no. 1, pp. 162–172. <https://doi.org/10.1186/1471-2350-11-162>
15. Perren J. T., Effects of cultural intensity and density regime treatment on post-thinning loblolly pine individual tree DBH increment in the lower coastal plain of the southeastern United States. *Proceedings of the 18th Biennial Southern Silvicultural Research Conference. E-Gen Tech Rep SRS-212 Asheville NC US Dep. Agric. For. Serv. South. Res. Stn. 614 P*, 2016, vol. 212, pp. 288–292.

### Информация об авторах

Моссе Ирма Борисовна – д-р биол. наук, профессор, гл. науч. сотрудник. Институт генетики и цитологии НАН Беларуси (ул. Академическая, 27, 220072, Минск, Республика Беларусь). E-mail: i.mosse@igc.by.

Кухтинская Лилия Валерьевна – науч. сотрудник. Институт генетики и цитологии НАН Беларуси (ул. Академическая, 27, 220072, Минск, Республика Беларусь). E-mail: lilya.k.77@mail.ru.

Седляр Никита Геннадьевич – науч. сотрудник. Институт генетики и цитологии НАН Беларуси (ул. Академическая, 27, 220072, Минск, Республика Беларусь). E-mail: n.osennij@gmail.com.

Докукина Татьяна Васильевна – д-р мед. наук, доцент, заместитель директора. РНПЦ психического здоровья Министерства здравоохранения Республики Беларусь (Долгиновский тракт, 152, 220053, Минск, Республика Беларусь). E-mail: 4polak0208@mail.ru.

Кильчевский Александр Владимирович – академик, д-р биол. наук, профессор, заведующий лабораторией. Институт генетики и цитологии НАН Беларуси (ул. Академическая, 27, 220072, Минск, Республика Беларусь). E-mail: kilchev@presidium.by.

### Information about the authors

Mosse Irma B. – D. Sc. (Biology), Professor, Chief Researcher. Institute of Genetics and Cytology of the National Academy of Sciences of Belarus (27, Akademicheskaya Str., 220072, Minsk, Republic of Belarus). E-mail: i.mosse@igc.by.

Kukhtinskaya Lilia V. – Researcher. Institute of Genetics and Cytology of the National Academy of Sciences of Belarus (27, Akademicheskaya Str., 220072, Minsk, Republic of Belarus). E-mail: lilya.k.77@mail.ru.

Siadliar Nikita G. – Researcher. Institute of Genetics and Cytology of the National Academy of Sciences of Belarus (27, Akademicheskaya Str., 220072, Minsk, Republic of Belarus). E-mail: n.osennij@gmail.com.

Dokukina Tatyana V. – D. Sc. (Medicine), Associate Professor, Deputy director. Republican Scientific and Practical Center for Mental Health of the Ministry of Health of the Republic of Belarus (152, Dolginovskij Trakt, 220053, Minsk, Republic of Belarus). E-mail: 4polak0208@mail.ru.

Kilchevsky Alexander V. – Academician, D. Sc. (Biology), Professor, Head of the Laboratory. Institute of Genetics and Cytology of the National Academy of Sciences of Belarus (27, Akademicheskaya Str., 220072, Minsk, Republic of Belarus). E-mail: kilchev@presidium.by.