

Ассоциации отдельных параметров оперативной памяти с генотипами COMT в Западной Сибири

Суханов А.В., Семаев С.Е., Максимов В.Н.

Научно-исследовательский институт терапии и профилактической медицины — филиал ФГБНУ «Федеральный исследовательский центр Институт цитологии и генетики Сибирского отделения Российской академии наук» г. Новосибирск 630089, ул. Б. Богаткова, 175/1

Цель. Изучить ассоциации отдельных параметров оперативной памяти с полиморфным локусом Val158Met (rs4680) гена *COMT* у лиц молодого возраста.

Материалы и методы. 371 участник 25—44 лет отобран из популяционной выборки г. Новосибирска. Исследование включало 199 (53,6%) мужчин (36,54 ± 5,67 года) и 172 (46,4%) женщины (36,84 ± 5,75 года). Когнитивные функции оценивались стандартизованными для целей скрининга методами: запоминание 10-ти слов по методике А.Р. Лурия, корректурная проба Бурдона, методика исключения понятий (словесный вариант теста) с фиксацией времени её выполнения, а также тест на речевую активность (тест называния животных). Геномную ДНК выделяли из венозной крови методом фенол-хлороформной экстракции. Генотипирование полиморфного локуса Val158Met (rs4680) гена *COMT* выполняли методом ПЦР с ПДРФ.

Результаты. Выявлены статистически значимые ассоциации ($p < 0,05$) полиморфного локуса Val158Met (rs4680) гена *COMT* с количеством правильно названных за 1 минуту животных в тесте на речевую активность, со временем, которое затрачивалось на выполнение теста исключения понятий, а также с первым воспроизведением запомненных слов сразу же после предъявления 10-ти слов в тесте по Лурия. Кроме того, количество жалоб на забывчивость постоянно используемых обследуемым номеров телефонов при наличии одного или двух аллелей А было достоверно выше.

Заключение. Аллель А полиморфного локуса Val158Met (rs4680) гена *COMT*, особенно в гомозиготном состоянии, ассоциирован с параметрами оперативной памяти у жителей Новосибирска.

Ключевые слова: оперативная память, тест Лурия, тест называния животных, методика исключения понятий, Val158Met, rs4680, ген *COMT*, полиморфизм.

Для цитирования: Суханов А.В., Семаев С.Е., Максимов В.Н. Ассоциации отдельных параметров оперативной памяти с генотипами *COMT* в Западной Сибири. *Медицинская генетика* 2019; 18(6): 43-49.

DOI: 10.25557/2073-7998.2019.06.43-49

Автор для корреспонденции: Суханов Андрей Владимирович; e-mail: 25081973@mail.ru

Финансирование. Работа поддержана бюджетными проектами № 0324-2016-0002 и № 0120.0502961.

Конфликт интересов. Авторы декларируют отсутствие конфликта интересов.

Поступила: 26.06.2019

Associations of separate working memory parameters with comt genotypes in Western Siberia

Sukhanov A.V., Semaev S. E., Maksimov V. N.

Research Institute of Internal and Preventive Medicine — Branch of the Institute of Cytology and Genetics, Siberian Branch of the Russian Academy of Sciences
B. Bogatkova st., 175/1, Novosibirsk 630089, Russia

Ain: to evaluate the associations between working memory parameters and Val158Met (rs4680) polymorphism of the *COMT* gene in young adults.

Methods: 371 young adults of both sexes 25-44 years old were recruited from population sample of Novosibirsk. The study included 199 (53,6%) men (average age was 36,54 ± 5,67 years) and 172 (46,4%) women (average age was 36,84 ± 5,75 years). Cognitive function were determined by standardized screening methods. Luria's 10-words test, letter cancellation test (modified Bourdon's test), and test of excluded of incorrect words (verbal version of the test) with fixing the time for its implementation, as well as animal naming test were used. Genomic DNA was isolated from venous blood by the phenol-chloroform extraction. Genotyping of the Val158Met polymorphism (rs4680) of the *COMT* gene was performed using PCR with RFLP.

Results: Statistically significant associations ($p < 0,05$) between quantity of the animals who are correctly called in 1 minute, with time which was spent for exclusion of incorrect words, as well as with the first reproduction of the words memorized immediately in Luria test and Val158Met (rs4680) polymorphism of the *COMT* gene in young adults were revealed. Moreover the quantity of the complaints about the forgetfulness of used phone numbers had significantly higher in the presence of one or two A alleles of the Val158Met polymorphism of the *COMT* gene.

Conclusion: The allele A of the Val158Met (rs4680) polymorphism of the *COMT* gene, especially in the homozygous state, has a significant association with the working memory parameters of Novosibirsk residents.

Keywords: working memory, Luria's 10-words test, animal naming test, test of excluded of incorrect words, Val158Met, rs4680, COMT gene, polymorphism.

For citation: Sukhanov A.V., Semaev S. E., Maksimov V. N. Associations of separate working memory parameters with COMT genotypes in Western Siberia. *Medical genetics* 2019; 18(6): 43-49. [In Rus].

DOI: 10.25557/2073-7998.2019.06.43-49

Corresponding author. Sukhanov Andrey; e-mail: 25081973@mail.ru

Funding. This work was supported by budget projects No. 0324-2016-0002 and No. 0120.0502961.

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

Accepted: 26.06.2019

Введение

В настоящее время при разработке теоретических вопросов организации психических процессов и реализации практических задач по оптимизации обучения отмечается резкое возрастание интереса к изучению кратковременной и долговременной памяти. Это связано с необходимостью эффективного функционирования человека при выполнении различных видов когнитивной деятельности, в том числе и в неблагоприятных климато-географических условиях Сибири и Крайнего Севера. В современной нейропсихологии помимо упомянутых кратковременной и долговременной памяти выделяют ещё и так называемую рабочую (или оперативную) память [1–3]. Исследования ассоциаций когнитивных процессов (в частности состояния кратковременной памяти) с рядом генетических маркеров проводятся во многих странах, отражая популяционные особенности этих регионов. Одним из наиболее часто изучаемых генов, имеющих отношение к оперативной памяти, является ген *COMT*, кодирующий цитозольный фермент (catechol-O-methyl transferase; катехол-О-метилтрансфераза, COMT), катализирующий присоединение метильной группы к различным катехоламинам (адреналин, норадреналин, дофамин). Этот ген расположен на длинном плече хромосомы 22 (q11.21). Замена гуанина (G) на аденин (A) в позиции 472 гена *COMT* приводит к замене аминокислоты валин в позиции 158 аминокислотной последовательности белка на метионин (Val158Met), в результате чего снижается ферментативная активность белка COMT. У гомозигот по аллелю А (генотип А/А) наблюдается 3–4-кратное снижение ферментативной активности COMT по сравнению с гомозиготами по аллелю G (генотип G/G). В префронтальной коре головного мозга, отвечающей в том числе и за состояние кратковременной памяти, фермент COMT, по-видимому, избирательно вовлечен в расщепление дофамина [4]. Имеются данные методов нейровизуализации о том, что COMT влияет на степень активации лобной доли, которая оценивалась методом фМРТ у носителей аллеля Val, в

результате чего была выявлена префронтальная гипоактивность при выполнении заданий на исследование оперативной памяти [5,6]. Отмечено значительное влияние генотипа *COMT* на продуктивность кратковременной памяти, оцениваемую в задании n-назад (n-back) у пациентов с шизофренией, их здоровых братьев и сестер и лиц контрольной группы [7], а также выявлены разнообразные реакции на введение амфетамина в зависимости от наличия того или иного генотипа *COMT* [8]. Кроме того, в литературе содержатся доказательства эпистатических эффектов, при которых ферментативная активность COMT зависит не только от гена *COMT*, но и находится под влиянием других генов (например, гена *DRD2* – дофамина D2-рецептора) [9,10], что может указывать на то, что вариации ферментативной активности COMT являются всего лишь одним из компонентов более широкого нарушения дофаминергической сигнализации, что приводит к снижению кратковременной памяти.

Цель исследования: оценить наличие ассоциаций исполнительных функций с генотипами *COMT* у жителей г.Новосибирска молодого возраста, отобранных случайным образом из общей популяции.

Материалы и методы

В ходе выполнения работы было проведено углублённое клинично-нейропсихологическое и молекулярно-генетическое обследование 371 человека: 199 мужчин (53,6%) и 172 (46,4,0%) женщин. Средний возраст мужчин в группе составил $36,54 \pm 5,67$ лет, а средний возраст женщин составил $36,84 \pm 5,75$ лет, достоверных статистических различий по возрасту между этими группами нет ($p=0,614$). Все участники исследования постоянно проживали на территории Октябрьского района г. Новосибирска (района, типичного для этого города по своим социально-демографическим и экологическим характеристикам). Объём исходной выборки, из которой формировалась группа для выполнения генотипирования составил 1009 человек: 546 мужчин (54,1%) и 463 женщины (45,9%). Выборка была сформирована согласно

требованиям протокола исследования, на основе избирательных списков с использованием таблицы случайных чисел. Использовали процедуру механического случайного отбора. Учитывались демографические показатели выборки: половая принадлежность, возраст и уровень образования. Русский язык был родным для всех обследуемых лиц. В анамнезе обследованных лиц сведений о психиатрической патологии не зарегистрировано. Все участники дали добровольное информированное согласие на участие в исследовании, которое было одобрено этическим комитетом НИИТГПМ. Скрининг выполнялся под руководством д.м.н. Денисовой Д.В.

Исследование состояния когнитивных функций (КФ) включало в себя выполнение теста запоминания 10-ти слов по методике, предложенной А.Р. Лурия (унифицирована для целей скрининга), с последующим воспроизведением их после интерферирующих заданий (припоминание), проведение корректурной пробы (буквенная модификация теста Бурдона, применяемая для целей скрининга), а также методики исключения понятий (словесный вариант теста) с фиксацией времени её выполнения [11, 12]. Важное значение для оценки состояния исполнительных функций в ходе настоящей работы придавалось выполнению теста на речевую активность (ТРА), называемому иногда тестом называния животных (Animal Naming test). При выполнении ТРА испытуемым предлагали за 1 минуту назвать как можно больше животных (так называемые семантически опосредуемые ассоциации). Наименования названных в ходе теста животных записывали в специальный бланк. В дальнейшем при анализе результатов теста нами исключались (вычёркивались) повторно употреблённые слова, слова, обозначающие одно и то же животное, а также названия мифических животных. Однокоренные слова также не допускались. С учётом этого подсчитывалось количество правильно названных обследуемым животными [11, 12]. Аналогичные методы выполнения корректурной пробы, ТРА и теста запоминания 10-ти слов применялись при выполнении популяционного скрининга в рамках международного проекта НАРИЕЕ (Детерминанты сердечно-сосудистых заболеваний в Восточной Европе) [13]. Применение указанных выше тестов позволило оценить состояние памяти, концентрации внимания и особенностей мышления в условиях проведения данного скринирующего обследования.

Геномную ДНК выделяли из венозной крови методом фенол-хлороформной экстракции. Для генотипирования полиморфного локуса Val158Met (rs4680) гена *COMT* использовали прямой праймер 5-GGGCC-TACTG-TGGCT-ACTCA-GCTGT-3, обратный праймер, 5-GGCAT-GCACA-CCTTG-TCCTT-CG-3. Условия полимеразной цепной реакции (ПЦР): 95°C 1 мин; 30 цик-

лов: 95°C 30 сек, 66°C 30 сек, 72°C 30 сек. Реакционная смесь объемом 25 мкл содержала: 1,5 мкл тотальной ДНК; 75 мМ Tris-HCl, pH=9,0; 20 мМ (NH₄)₂SO₄; 0,01% Tween-20; по 2 мкМ каждого праймера; 2,5 мМ MgCl₂; 0,2 мМ каждого из dNTP; 1 ед. акт. Taq-ДНК-полимеразы. К продуктам ПЦР добавлялась эндонуклеаза рестрикции *AspLEI* (Сибэнзим, Россия). Результат оценивался после электрофореза в 4% полиакриламидном геле и окраски 0,1% бромистым этидием. Размер продукта в 148 п.н. соответствовал аллелю А, 126 и 22 п.н. — аллелю G.

Анализ материала выполнялся с использованием методов дескриптивной статистики, анализа таблиц сопряжённости, а также методов непараметрической статистики в статистическом пакете «R for Windows» [14, 15]. Нормальность распределения определялась по методу Колмогорова—Смирнова. Использовали стандартные критерии оценки статистических гипотез для распределения, отличного от нормального: критерий U Манна—Уитни (для сравнения двух независимых групп) и критерий Н Краскелла—Уоллиса (для сравнения трех и более независимых групп). При анализе таблиц сопряжённости использовали критерий Пирсона χ^2 . Проверка гипотез во всех случаях проводилась для уровня вероятности 95% ($p < 0,05$).

Результаты

Статистически значимые ассоциации с генотипами *COMT* были выявлены с количеством правильно названных за 1 минуту животных в ТРА, временем, которое затрачивалось на выполнение теста исключения понятий, с первым воспроизведением запомненных слов сразу же после предъявления 10-ти слов в тесте по Лурия, а также с количеством жалоб на забывание постоянно используемых обследуемым номеров телефонов. Характеристики этих тестов приводятся ниже.

Среднее значение правильно названных животных в ТРА в генотипированной группе составило $23,78 \pm 6,42$ слова (у мужчин — $23,48 \pm 6,70$, а у женщин — $24,12 \pm 6,07$ слова, $p = 0,335$). Вариационный ряд количества правильно названных животных у обследованных лиц был следующим: у мужчин минимальное количество — 8, а максимальное — 44 ($\Delta = 36$); у женщин — минимальное количество — 5, а максимальное — 44 ($\Delta = 39$). У мужчин медиана составила 23 слова, а у женщин медиана составила 24 слова. У 33 генотипированных лиц (8,9%) были выявлены нарушения КФ по этому тесту (они назвали 15 и менее слов в течение 1 минуты). Среди них было 19 мужчин и 14 женщин. При этом различия частот по полу не были статистически значимыми ($p = 0,399$).

Отмечено наилучшее выполнение ТРА в группе гомозигот GG ($n = 85$), в которой среднее значение рангов

было наибольшим, составив 204,98, а наихудший результат по этому тесту показали гомозиготы AA (n=106, среднее значение рангов — 166,52). Эти различия по критерию Н Краскелла—Уоллиса были статистически значимыми (p=0,043, df=2, $\chi^2=6,275$) (табл. 1).

Сравнение между собой гомозигот AA и GG в тесте U Манна-Уитни выявило сходные результаты с наилучшим выполнением ТРА в группе гомозигот GG (среднее значение рангов 107,05), по сравнению с гомозиготами AA (87,14) (p=0,013, U = 3565,5) (табл. 2).

Сравнение групп носителей аллелей A и G (GG +AG и AA + AG) с группами гомозигот GG и AA выявило статистически значимые различия по критерию U Манна-Уитни гомозигот AA и носителей аллеля G (GG + AG) (p=0,027, U = 11980,0). Между группами гомозигот GG и носителей аллеля A (AA + AG) статистически значимых различий не было выявлено (p=0,063, U = 10542,0). В группе GG + AG отмечалось наилучшее выполнение ТРА с большим количеством правильно названных за 1 минуту животных (среднее значение рангов 193,79) (табл. 2).

Среднее значение времени в секундах, которое затрачивалось на выполнение теста исключения понятий в генотипированной группе составило $136,35 \pm 33,2$ с (у мужчин — $142,82 \pm 31,13$, а у женщин — $128,59 \pm$

$34,03$ с, p<0,001). Вариационный ряд времени в секундах у обследованных лиц был следующим: у мужчин минимальное время — 69 сек., а максимальное — 180 с ($\Delta=111$); у женщин — минимальное время — 60 с, а максимальное — 190 с ($\Delta=130$). У мужчин медиана времени выполнения теста составила 144,5 с, а у женщин эта медиана составила 125,0 с.

Отмечено, что наименьшее время выполнения теста исключения понятий было в группе гомозигот GG (n=74), в которой среднее значение рангов было наибольшим, составив 145,68, а наибольшее время показали гомозиготы AA (n=96) (среднее значение рангов — 184,2) (табл. 1). Эти различия по критерию Н Краскелла—Уоллиса были статистически значимыми (p=0,035, df=2, $\chi^2=6,72$).

Сравнение между собой гомозигот AA и GG в тесте U Манна—Уитни выявило высоко значимые различия между ними по времени выполнения теста исключения понятий (в группе гомозигот GG среднее значение рангов 74,37; в группе гомозигот AA — 94,08; p=0,009, U = 2728,5) (табл. 2).

Сравнение групп носителей аллелей A и G (т.е. GG +AG и AA + AG) с группами гомозигот GG и AA выявило статистически значимые различия по критерию U Манна-Уитни между группой гомозигот AA и груп-

Таблица 1

Результаты тестирования носителей генотипов полиморфного локуса rs4680 гена COMT (по критерию Краскелла—Уоллиса)

Тест	Генотипы	Количество (N)	Средние значения рангов	χ^2	df	P
Тест 10-ти слов по Лурия, средние значения (N =371)	AA	106	184,13	2,668	2	0,263
	AG	180	179,44			
	GG	85	202,22			
Тест 10-ти слов по Лурия, припоминание (N =371)	AA	106	176,54	3,692	2	0,158
	AG	180	182,84			
	GG	85	204,49			
Называние животных (правильно названо за 1 мин.) (N =371)	AA	106	166,52	6,275	2	0,043
	AG	180	188,51			
	GG	85	204,98			
Тест исключения понятий (правильно выбрано) (N =371)	AA	106	182,08	0,244	2	0,885
	AG	180	186,71			
	GG	85	189,39			
Тест исключения понятий, время выполнения в секундах (N =334)	AA	96	184,20	6,720	2	0,035
	AG	164	167,57			
	GG	74	145,68			
Корректирующая проба (просмотрено знаков за 1 мин.) (N =371)	AA	106	177,50	3,306	2	0,191
	AG	180	182,42			
	GG	85	204,17			

пой GG + AG ($p=0,044$, $U = 9821,0$) (табл. 2). Также были выявлены статистически значимые различия гомозигот GG с группой AA + AG ($p=0,027$, $U = 8005,0$).

Таблица 2

Результаты тестирования носителей генотипов полиморфного локуса rs4680 гена COMT (по критерию U Манна-Уитни)

Тест	Генотипы	Количество (N)	Средние значения рангов	U	P
Тест 10-ти слов по Лурия, средние значения	AA	106	91,82	4062	0,242
	GG	85	101,21		
	AA + AG	286	181,18	10776	0,111
	GG	85	202,22		
	AA	106	184,13	13847	0,831
	GG + AG	265	186,75		
Тест 10-ти слов по Лурия, припоминание	AA	106	89,55	3821	0,064
	GG	85	104,05		
	AA + AG	286	180,50	10583	0,063
	GG	85	204,49		
	AA	106	176,54	13042,5	0,270
	GG + AG	265	189,78		
Названия животных (правильно названо за 1 мин.)	AA	106	87,14	3565,5	0,013
	GG	85	107,05		
	AA + AG	286	180,36	10542	0,063
	GG	85	204,98		
	AA	106	166,52	11980	0,027
	GG + AG	265	193,79		
Тест исключения понятий (правильно выбрано)	AA	106	94,52	4348	0,673
	GG	85	97,85		
	AA + AG	286	184,99	11866,5	0,735
	GG	85	189,39		
	AA	106	182,08	13629,5	0,65
	GG + AG	265	187,57		
Тест исключения понятий, время выполнения в секундах	AA	96	94,08	2728,5	0,009
	GG	74	74,37		
	AA + AG	260	173,71	8005	0,027
	GG	74	145,68		
	AA	96	184,2	9821	0,044
	GG + AG	238	160,76		
Корректурная проба (просмотрено знаков за 1 мин.)	AA	106	90	3869,5	0,094
	GG	85	103,48		
	AA + AG	286	180,60	10610,5	0,075
	GG	85	204,17		
	AA	106	177,50	13144,5	0,335
	GG + AG	265	189,40		

В группе GG + AG отмечалось наименьшее время, затраченное на выполнение теста исключения понятий (среднее рангов 160,76), по сравнению с группой AA + AG (среднее значение рангов 173,71) (табл. 2).

Среднее значение количество запомненных слов при первом воспроизведении сразу же после предъявления 10-ти слов в тесте по Лурия в генотипированной группе составило $6,50 \pm 1,31$ слова (у мужчин – $6,31 \pm 1,21$, а у женщин – $6,73 \pm 1,38$ слова, $p=0,002$). Вариационный ряд количества правильно названных при первом воспроизведении слов у обследованных лиц был следующим: у мужчин минимальное количество – 3, а максимальное – 10 ($\Delta=7$); у женщин – минимальное количество – 3, а максимальное – 10 ($\Delta=7$). У мужчин медиана составила 6 слов, а у женщин – 7 слов.

Сравнение групп носителей аллелей A и G (GG + AG и AA + AG) и групп гомозигот выявило статистически значимые различия по критерию U Манна-Уитни только между гомозиготами GG и группой AA + AG ($p=0,029$, $U = 10285,0$). В группе GG + AG отмечалось наибольшее количество запомненных слов при первом воспроизведении сразу же после предъявления 10-ти слов в тесте по Лурия (среднее значение рангов 207,0) (табл. 2). При сравнении гомозигот AA и GG в тесте U Манна-Уитни не выявлено статистически значимых различий ($p=0,06$, $U = 3812,5$).

Важное значение в исследовании состояния КФ придается изучению жалоб обследованных. В нашей работе была выявлена ассоциация с генотипами COMT количества жалоб на забывание постоянно используемых обследуемым номеров телефонов ($p=0,031$). Показано, что носители генотипа GG реже предъявляют жалобы на забывчивость хорошо известных номеров телефонов ($p=0,031$, $df=8$, $\chi^2=16,928$) (табл. 3).

Таблица 3

Распределение жалоб на забывание хорошо известных номеров телефонов у обследованных в зависимости от генотипа COMT

Забывание	Генотипы					
	AA		AG		GG	
	n	%	n	%	n	%
Никогда	40	37,7	75	41,7	37	44,6
Редко	47	44,3	63	35,0	30	36,1
Иногда, временами	15	14,2	31	17,2	9	10,8
Часто	1	0,9	11	6,1	7	8,4
Постоянно	3	2,8	0	0	0	0

Обсуждение

В литературе имеются сведения о когнитивном дефиците, зависимом от префронтальной коры, таком, например, как ухудшение состояния рабочей памяти при естественном процессе старения у людей и животных [16,17]. Хотя считается, что функция рабочей памяти и дофаминергическая система префронтальной коры тесно ассоциированы, связь между ними у людей различных возрастных групп остается неясной. У грызунов, обезьян и людей было описано улучшение показателей рабочей памяти в ответ на стимуляцию D₁-дофаминовых рецепторов. Подобное влияние осуществляется за счёт циклического аденозинмонофосфата (сАМФ), — внутриклеточной сигнальной молекулы [16]. Зависимость КФ от степени насыщенности префронтальной коры дофамином описывается так называемой «колоколообразной кривой» («U» — паттерн) — с ростом показателей рабочей памяти в начале и с последующим их падением в конце кривой. Исходное, или базовое, положение отдельных индивидуумов на этой когнитивной кривой ассоциировано с вариациями гена *COMT*, кодирующего фермент *COMT* [8]. С использованием методик нейропсихологического тестирования было выявлено, что наличие аллеля А (кодирующего метионин), особенно в гомозиготном состоянии, оказывает существенное отрицательное влияние на состояние исполнительных функций уже у людей молодого возраста, снижая уровень их когнитивного функционирования. Это отмечается и в ряде зарубежных работ. В работе Wang Y. с соавт., исследовавших полиморфный вариант rs4680 гена *COMT* на объединённых выборках европеоидов, было показано то, что по сравнению с аллелем Val аллель Met был ассоциирован с более низкой активностью *COMT*, что, в свою очередь, было связано с лучшими когнитивными характеристиками, такими как оперативная память, и с большим размером гиппокампа (функционально важной для кратковременной памяти области головного мозга) [18]. При этом в некоторых нейропсихологических исследованиях было выявлено, что в разных этнических группах, по-видимому, эта ассоциация варьируется. Например, китайцы демонстрируют картину, противоположную таковой у европеоидов (т.е. у китайцев аллель Val был ассоциирован с лучшими КФ, относящимися к кратковременной памяти).

Полученные нами результаты служат дополнением к возрастающему количеству литературных сведений о дифференцированном влиянии полиморфного локуса rs4680 гена *COMT* на кратковременную память в разных популяциях.

Благодарности

Авторы статьи выражают глубокую благодарность за помощь в организации и проведении скрининга в г. Новосибирске руководителю филиала, академику РАН, д.м.н., профессору Воеводе М.И., д.м.н. Денисовой Д.В., к.м.н. Завьяловой Л.Г., Ефимовой Е.В., Сергеевой Е.С., Щербаковой Л.В. Работа поддержана бюджетными проектами № 0324-2016-0002 и № 0120.0502961.

Список литературы

1. Душков Б.А., Смирнов Б.А., Королёв А.В. Психология труда, профессиональной, информационной и организационной деятельности. Словарь. 3-е изд. М.: Академический проект, 2005. С. 360—362.
2. Aben B., Stapert S., Blokland A.. About the distinction between working memory and short-term memory. *Front Psychol.* 2012. Aug 23;3:301. doi: 10.3389/fpsyg.2012.00301.
3. Jaeggi S.M., Buschkuhl M., Jonides J. et al. Improving fluid intelligence with training on working memory. *Proc Natl Acad Sci USA.* 2008 May 13;105(19):6829-33. doi: 10.1073/pnas.0801268105.
4. Tunbridge E.M., Harrison P.J., Weinberger D.R. Catechol-o-methyltransferase, cognition, and psychosis: Val158Met and beyond. *Biol Psychiatry.* 2006 Jul 15;60(2):141-151. [PubMed: 16476412]
5. de Frias C.M., Marklund P., Eriksson E. et al. Influence of *COMT* gene polymorphism on fMRI-assessed sustained and transient activity during a working memory task. *J Cogn Neurosci.* 2010 Jul;22(7):1614-22. doi: 10.1162/jocn.2009.21318.
6. Egan M.F., Goldberg T.E., Kolachana B.S. et al. Effect of *COMT* Val108/158 Met genotype on frontal lobe function and risk for schizophrenia. *Proc Natl Acad Sci USA.* 2001 Jun 5;98(12):6917-22. [PubMed: 11381111]
7. Goldberg T.E., Egan M.F., Gscheidle T. et al. Executive subprocesses in working memory: relationship to catechol-O-methyltransferase Val158Met genotype and schizophrenia. *Arch Gen Psychiatry.* 2003 Sep;60(9):889-96. [PubMed: 12963670]
8. Mattay V.S., Goldberg T.E., Fera F. et al. Catechol O-methyltransferase val158-met genotype and individual variation in the brain response to amphetamine. *Proc Natl Acad Sci U S A.* 2003 May 13;100(10):6186-91. [PubMed: 12716966]
9. Goso M.F., de Geus E.J., Polderman T.J. et al. Catechol O-methyltransferase and dopamine D2 receptor gene polymorphisms: evidence of positive heterosis and gene-gene interaction on working memory functioning. *Eur J Hum Genet.* 2008 Sep;16(9):1075-82. doi: 10.1038/ejhg.2008.57.]
10. Xu H., Kellendonk C.B., Simpson E.H. et al. DRD2 C957T polymorphism interacts with the *COMT* Val158Met polymorphism in human working memory ability. *Schizophr Res.* 2007 Feb;90(1-3):104-7. [PubMed: 17113268]
11. Суханов А.В., Денисова Д.В. Ассоциации артериального давления, пульса и состояния когнитивных функций в подростковом возрасте: популяционное исследование. Артериальная гипертензия. 2010;16(4): 378-384.
12. Суханов А.В., Денисова Д.В. Ассоциация массы тела с состоянием когнитивных функций в подростковом возрасте: популяционное исследование. Педиатрия. Журнал им. Г.Н. Сперанского. 2011; 90(6): 22-28. [Sukhanov AV, Denisova DV. Assotsiatsiya massy tela s sostoyaniem kognitivnykh funktsij v podrostkovom vozraste: populyatsionnoe issledovanie. *Pediatriya. Zhurnal im. G.N. Speranskogo.* 2011; 90(6): 22-28].
13. Peasey A., Bobak M., Kubinova R. et al. Determinants of cardiovascular disease and other noncommunicable diseases in Central and

- Eastern Europe: rationale and design of the HAPIEE study. *BMC Public Health*. 2006 Oct 18;6:255. doi: 10.1186/1471-2458-6-255.
14. Gentleman R. *Bioinformatics with R*. CRC, Boca Raton, FL.: Chapman & Hall, 2008. 328 p.
 15. Spector P. *Data Manipulation with R*. N.Y.: Springer, 2008. 154 p.
 16. Vijayraghavan S., Wang M., Birnbaum S.G., Williams G.V., Arnsten A.F.T. Inverted-U dopamine D₁ receptor actions on prefrontal neurons engaged in working memory. *Nat Neurosci*. 2007;10 (3): 376–384. doi: 10.1038/nn1846.
 17. Mizoguchi K., Shoji H., Tanaka Y., Maruyama W., Tabira T. Age-related spatial working memory impairment is caused by prefrontal cortical dopaminergic dysfunction in rats. *Neuroscience*. 2009. 162 (4): 1192–1201. doi: 10.1016/j.neuroscience.2009.05.023.
 18. Wang Y., Li J. et al. COMT rs4680 Met is not always the ‘smart allele’: Val allele is associated with better working memory and larger hippocampal volume in healthy Chinese. *Genes, brain, and behavior*, 2013 Apr;12(3):323-9. doi: 10.1111/gbb.12022.
- References**
1. Dushkov B.A., Smirnov B.A., Korolyov A.V. *Psikhologiya truda, professional'noj, informatsionnoj i organizatsionnoj deyatel'nosti* SI-ovar'. 3-e izd. [Labor psychology, professional, informational and organizational activities. Vocabulary. 3rd ed.]. M.: Akademicheskij projekt [M.: Academic Project]. 2005: 360–362. (In rus.)
 2. Aben B., Stapert S., Blokland A. About the distinction between working memory and short-term memory. *Front Psychol*. 2012. Aug 23;3:301. doi: 10.3389/fpsyg.2012.00301.
 3. Jaeggi S.M., Buschkuhl M., Jonides J. et al. Improving fluid intelligence with training on working memory. *Proc Natl Acad Sci USA*. 2008 May 13;105(19):6829-33. doi: 10.1073/pnas.0801268105.
 4. Tunbridge E.M., Harrison P.J., Weinberger D.R. Catechol-o-methyltransferase, cognition, and psychosis: Val158Met and beyond. *Biol Psychiatry*. 2006 Jul 15;60(2):141-151. [PubMed: 16476412]
 5. de Frias C.M., Marklund P., Eriksson E. et al. Influence of COMT gene polymorphism on fMRI-assessed sustained and transient activity during a working memory task. *J Cogn Neurosci*. 2010 Jul;22(7):1614-22. doi: 10.1162/jocn.2009.21318.
 6. Egan M.F., Goldberg T.E., Kolachana B.S. et al. Effect of COMT Val108/158 Met genotype on frontal lobe function and risk for schizophrenia. *Proc Natl Acad Sci USA*. 2001 Jun 5;98(12):6917-22. [PubMed: 11381111]
 7. Goldberg T.E., Egan M.F., Gscheidle T. et al. Executive subprocesses in working memory: relationship to catechol-O-methyltransferase Val158Met genotype and schizophrenia. *Arch Gen Psychiatry*. 2003 Sep;60(9):889-96. [PubMed: 12963670]
 8. Mattay V.S., Goldberg T.E., Fera F. et al. Catechol O-methyltransferase val158-met genotype and individual variation in the brain response to amphetamine. *Proc Natl Acad Sci U S A*. 2003 May 13;100(10):6186-91. [PubMed: 12716966]
 9. Gosso M.F., de Geus E.J., Polderman T.J. et al. Catechol O-methyl transferase and dopamine D2 receptor gene polymorphisms: evidence of positive heterosis and gene-gene interaction on working memory functioning. *Eur J Hum Genet*. 2008 Sep;16(9):1075-82. doi: 10.1038/ejhg.2008.57.]
 10. Xu H., Kellendonk C.B., Simpson E.H. et al. DRD2 C957T polymorphism interacts with the COMT Val158Met polymorphism in human working memory ability. *Schizophr Res*. 2007 Feb;90(1-3):104-7. [PubMed: 17113268]
 11. Sukhanov A.V., Denisova D.V. *Assotsiatsii arterial'nogo davleniya, pul'sa i sostoyaniya kognitivnykh funktsij v podrostkovom vozraste: populyatsionnoe issledovanie* [Associations of blood pressure, pulse, and cognitive function in adolescence: a population-based study.]. *Arterial'naya Gipertenziya* [Arterial Hypertension]. 2010;16(4): 378-384. (In rus.)
 12. Sukhanov A.V., Denisova D.V. *Assotsiatsiya massy tela s sostoyaniem kognitivnykh funktsij v podrostkovom vozraste: populyatsionnoe issledovanie* [Association of body weight with the state of cognitive functions in adolescence: a population-based study]. *Pediatrics*. Zhurnal im. G.N. Speranskogo [Journal “Pediatrics” named after G.N. Speransky]. 2011; 90(6): 22-28]. (In rus.)
 13. Peasey A., Bobak M., Kubinova R. et al. Determinants of cardiovascular disease and other noncommunicable diseases in Central and Eastern Europe: rationale and design of the HAPIEE study. *BMC Public Health*. 2006 Oct 18;6:255. doi: 10.1186/1471-2458-6-255.
 14. Gentleman R. *Bioinformatics with R*. CRC, Boca Raton, FL.: Chapman & Hall, 2008. 328 p.
 15. Spector P. *Data Manipulation with R*. N.Y.: Springer, 2008. 154 p.
 16. Vijayraghavan S., Wang M., Birnbaum S.G., Williams G.V., Arnsten A.F.T. Inverted-U dopamine D1 receptor actions on prefrontal neurons engaged in working memory. *Nat Neurosci*. 2007;10 (3): 376–384. doi: 10.1038/nn1846.
 17. Mizoguchi K., Shoji H., Tanaka Y., Maruyama W., Tabira T. Age-related spatial working memory impairment is caused by prefrontal cortical dopaminergic dysfunction in rats. *Neuroscience*. 2009. 162 (4): 1192–1201. doi: 10.1016/j.neuroscience.2009.05.023.
 18. Wang Y., Li J. et al. COMT rs4680 Met is not always the ‘smart allele’: Val allele is associated with better working memory and larger hippocampal volume in healthy Chinese. *Genes, brain, and behavior*, 2013 Apr;12(3):323-9. doi: 10.1111/gbb.12022.