

Полиморфизм Val158Met rs4680 гена *COMT* и жизненное истощение в открытой популяции 45–64 лет (международные эпидемиологические программы: ВОЗ MONICA, HAPIEE)

Гафаров В.В.^{1,2}, Громова Е.А.^{1,2}, Панов Д.О.^{1,2}, Максимов В.Н.¹, Гагулин И.В.^{1,2}, Крымов Э.А.^{1,2}, Гафарова А.В.^{1,2}

¹Научно-исследовательский институт терапии и профилактической медицины — филиал Федерального исследовательского центра «НИИ цитологии и генетики» Сибирского отделения Российской академии наук, Новосибирск, Россия; ²Межведомственная лаборатория эпидемиологии сердечно-сосудистых заболеваний, Новосибирск, Россия
^{1,2}630089, Новосибирск, ул. Бориса Богаткова, 175/1

Цель исследования — изучить ассоциацию полиморфных генотипов rs4680 гена катехол-О-метилтрансферазы (*Catechol-O-methyl transferase*, *COMT*) с жизненным истощением (ЖИ) в популяции 45–64 лет.

Пациенты и методы. В рамках IV скрининга международной программы HAPIEE, программы ВОЗ MONICA-psycho-social в 2003–2005 гг. была обследована репрезентативная выборка населения в возрасте 45–64 лет (781 мужчина и 869 женщин). Все участники исследования заполняли шкалу для определения ЖИ программы ВОЗ MONICA-psycho-social. Было проведено генотипирование полиморфизма Val158Met (rs4680) гена *COMT*. Для проверки статистической значимости различий между группами использовали критерий χ^2 Пирсона. Во всех видах анализа уровень статистической значимости был принят равным $p \leq 0,05$.

Результаты и обсуждение. Как в общей популяции (48,6%), так и среди мужчин (44,4%) и женщин (51,5%), наиболее распространенным был гетерозиготный полиморфизм G/A гена *COMT*. Среди лиц с высоким уровнем ЖИ (ВЖИ) в общей популяции чаще встречался генотип A/A (18,6%), у женщин он выявлен в 13,3% случаев, у мужчин — в 30,8%. Генотип гена G/G преобладал у лиц со средним уровнем ЖИ как в общей популяции (31,1%), так и у женщин (29,7%) и мужчин (33,3%).

Заключение. Установлено, что у лиц с ВЖИ в общей популяции чаще встречался генотип A/A (18,6%); у женщин — в 13,3% наблюдений, у мужчин — в 30,8%.

Ключевые слова: ген *COMT*; Val158Met; жизненное истощение; популяция; мужчины; женщины.

Контакты: Валерий Васильевич Гафаров; valery.gafarov@gmail.com

Для ссылки: Гафаров ВВ, Громова ЕА, Панов ДО и др. Полиморфизм Val158Met rs4680 гена *COMT* и жизненное истощение в открытой популяции 45–64 лет (международные эпидемиологические программы: ВОЗ MONICA, HAPIEE). *Неврология, нейропсихиатрия, психосоматика*. 2019;11(4):57–60.

COMT Val158Met (rs4680) polymorphism and vital exhaustion in an open 45–64-year-old population (international epidemiological WHO MONICA and HAPIEE programs)

Gafarov V.V.^{1,2}, Gromova E.A.^{1,2}, Panov D.O.^{1,2}, Maksimov V.N.¹, Gagulin I.V.^{1,2}, Krymov E.A.^{1,2}, Gafarova A.V.^{1,2}

¹Research Institute of Internal and Preventive Medicine, Branch, Federal Research Center «Research Institute of Cytology and Genetics», Siberian Branch, Russian Academy of Sciences, Novosibirsk, Russia; ²Collaborative Laboratory of Cardiovascular Diseases Epidemiology, Novosibirsk, Russia

^{1,2}175/1, Boris Bogatkov St., Novosibirsk 630089

Objective: to study the association of the polymorphic genotypes of rs4680 in the catechol-O-methyl transferase (*COMT*) gene with vital exhaustion (VE) in a 45–64-year-old population.

Patients and methods. A representative sample of a 45–64-year-old population (781 men and 869 women) was surveyed within screening IV of the international Health, Alcohol and Psychological Factors in Eastern Europe (HAPIEE) program and the WHO MONICA-psycho-social program in 2003–2005. All the study participants filled out a VE scale of the WHO MONICA-psycho-social program. *COMT Val158Met (rs4680)* polymorphism was genotyped. Pearson's χ^2 test was used to test the statistical significance of differences between these groups. The statistical significance level was taken to be $p \leq 0.05$ in all types of analysis.

Results and discussion. Heterozygous G/A polymorphism in the *COMT* gene was most common in both the general population (48.6%) and men (44.4%) and women (51.5%). In the general population, the A/A genotype was more common in individuals with a high VE (HVE) level; in women and men, it was detected in 13.3 and 30.8% of cases, respectively. The G/G genotype prevailed in individuals with moderate VE in both the general population (31.1%) and women (29.7%) and men (33.3%).

Conclusion. In the general population, the A/A genotype was found to be more common in individuals with HVE (18.6%), in women (13.3%) and in men (30.8%).

Keywords: *COMT* gene; Val158Met; vital exhaustion; population; men; women.

Contact: Valery Vasilyevich Gafarov; valery.gafarov@gmail.com

For reference: Gafarov VV, Gromova EA, Panov DO, et al. *COMT Val158Met (rs4680) polymorphism and vital exhaustion in an open 45–64-year-old population (international epidemiological WHO MONICA and HAPIEE programs)*. *Nevrologiya, neiropsikhiatriya, psichosomatika* = *Neurology, Neuropsychiatry, Psychosomatics*. 2019;11(4):57–60.
DOI: 10.14412/2074-2711-2019-4-57-60

Катехол-О-метилтрансфераза (Catechol-O-methyl transferase, COMT) является ферментом метилирования, который участвует в деградации норадреналина, адреналина и дофамина, катализируя перенос метильной группы с S-аденозилметионина на гидроксильную группу катехоламинов. Ген, кодирующий фермент COMT, расположен в локусе 22q11 хромосомы человека. Ген COMT состоит из шести экзонов и имеет протяженность 28 кб [1]. Кодон 158 гена *COMT* содержит полиморфизм Val158Met, или 472A>G (rs4680), который является одним из наиболее изученных полиморфизмов, связанных с различными психологическими особенностями [2].

Значительные исследовательские усилия в отношении этого однонуклеотидного полиморфизма (SNP) могут быть объяснены тем, что он оказывает огромное влияние на дофаминергическую нейротрансмиссию. Носители гомозиготного варианта Met/Met (A/A) катаболизируют дофамин в 3–4 раза меньше, чем носители гомозиготного варианта Val/Val (G/G) [3]. Гетерозиготные носители Val/Met (G/A) находятся между ними, а аллели являются кодоминантными. Различия в активности фермента между наследственным Val и более молодым аллелем Met могут быть объяснены более высокой термостабильностью при 37 °C у носителей аллеля Val по сравнению с носителями аллеля Met [1]. В организме человека присутствуют две изоформы COMT – мембраносвязанная и растворимая. Связанная с мембраной форма имеет особое значение для нейробиологии человека, тогда как растворимая форма в основном присутствует в почках и печени [3].

R.M. Bilder и соавт. [4] расширили гипотезу о тонико-фазном выделении дофамина, которая объясняет влияние полиморфизма Val158Met гена *COMT* на уязвимость к нервно-психическим расстройствам. Активность гена *COMT* оказывает различное действие на передачу дофамина в префронтальной коре и прилежащем ядре. В префронтальной коре высокая активность аллеля Val гена *COMT* приводит к большему метаболизму дофамина и более слабому постсинаптическому D₁-опосредованному возбуждению пирамидных нейронов и более низкой передаче глутамата в прилежащих отделах префронтальной коры по сравнению с низкоактивным аллелем Met. Предполагается, что аллель Val соотносится с меньшим тоническим выбросом дофамина в экстрасинаптическое пространство, стимулируемым глутаматом. Высокая активность аллеля Val гена *COMT* приводит к снижению уровня внеклеточного (тонического) дофамина в этой области, что стимулирует более высокую передачу D₂-нейронов и связано с более выраженным фазовым ответом на внешние раздражители. Обусловленная Val более сильная стимуляция D₂-нейронов в подкорковых системах облегчает переключение множеств, обеспечивая нейронные сети новой информацией и подавляя ранее вознагражденные ответы (т. е. позволяя угасать условным ответам). Предполагают, что аллель Val осуществляет защиту от раздражителей посредством быстрого отключения корковых контуров от них. В то же время низкоактивный аллель Met гена

COMT связан с устойчивой активацией D₁-нейронов, которые помогают поддерживать стабильные нейронные сети, предотвращая отвлечение внимания. Тем не менее аллель Met также считается индексом риска психических расстройств из-за предполагаемой негибкости в переключении с отрицательных стимулов.

Таким образом, значительное влияние SNP Val158Met гена *COMT* на дофаминергическую нейротрансмиссию делает его многообещающей целью для психологических исследований. К сожалению, мы не нашли ни одной работы, в которой рассматривается связь между полиморфизмом Val158Met гена *COMT* и жизненным истощением (ЖИ) в кросс-секционном популяционном исследовании, что делает нашу работу крайне актуальной.

Цель исследования – изучить ассоциацию полиморфных генотипов rs4680 гена *COMT* с ЖИ в популяции 45–64 лет.

Пациенты и методы. В рамках IV скрининга международной программы HAPIEE (Health, Alcohol and Psychosocial factors In Eastern Europe) [5] и программы ВОЗ MONICA-psychosocial [6] в 2003–2005 гг. была обследована репрезентативная выборка лиц 45–64 лет, проживающих в Октябрьском районе Новосибирска (781 мужчина, средний возраст 56,48±0,2 года и 869 женщин, средний возраст 57,38±0,2 года).

Все участники исследования самостоятельно заполнили опросник для определения ЖИ, который был предложен и опробован в программе ВОЗ MONICA-psychosocial. Выделяли высокий (ВЖИ), средний (СЖИ) и низкий (НЖИ) уровень ЖИ.

Среди обследованных с помощью метода случайных чисел было выбрано 90 мужчин и 123 женщины, у которых в лаборатории молекулярно-генетических исследований проведено генотипирование полиморфизма Val158Met (rs4680) гена *COMT* по опубликованным методикам [7].

Статистический анализ выполнен с помощью пакета программ SPSS, версия 11,5 [8]. Распределение частот генотипов по исследованным полиморфным локусам проверяли на соответствие равновесию Харди–Вайнберга. Для проверки статистической значимости различий между группами использовали критерий χ^2 Пирсона [9]. Уровень статистической значимости во всех видах анализа был принят равным $p \leq 0,05$.

Результаты. Частота генотипов и аллелей 472A>G гена *COMT* в открытой популяции, а также у мужчин и женщин 45–64 лет находится в равновесии Харди–Вайнберга. Как в общей популяции (48,6%), так и у мужчин (44,4%) и женщин (51,5%) наиболее распространенным был гетерозиготный полиморфизм G/A гена *COMT* (табл. 1).

Распространенность ЖИ у мужчин и женщин составила: ВЖИ выявлено у 14,4% мужчин и 22,7% женщин, СЖИ – у 63,3 и 68,9% и НЖИ – у 22,2 и 8,3% соответственно (табл. 2).

В открытой популяции у мужчин и женщин 45–64 лет при изучении распределения частоты генотипов в зависи-

Таблица 1. Частота генотипов и аллелей полиморфизма rs4680 гена COMT в популяции 45–64 лет Новосибирска

Показатель	Частота, n (%)		
	общая популяция	мужчины	женщины
Генотип:			
A/A	59 (26,6)	25 (27,8)	34 (25,8)
G/A	108 (48,6)	40 (44,4)	68 (51,5)
G/G	55 (24,8)	25 (27,8)	30 (22,7)
Алель:			
A	225 (50,7)	90 (50)	135 (51,1)
G	219 (49,3)	90 (50)	129 (48,9)

Соответствие равновесию Харди–Вайнберга

$\chi^2=9,29$; частота аллеля A – 0,61; частота аллеля G – 0,39	$\chi^2=8,37$; частота аллеля A – 0,61; частота аллеля G – 0,39	$\chi^2=2,4$; частота аллеля A – 0,6; частота аллеля G – 0,4
--	--	---

мости от уровня ЖИ установлено преобладание гетерозиготного варианта G/A гена COMT во всех группах. Если сравнивать частоту гомозиготных вариантов гена COMT, то у лиц с ВЖИ в общей популяции чаще встречался генотип A/A (18,6%), чем генотип G/G (9,3%), у женщин наблюдалась аналогичная картина – 13,3 и 6,7%, а у мужчин – тенденция к такому распределению – 30,8 и 15,4% соответственно. Генотип G/G преобладал у лиц со СЖИ в общей популяции (31,1%) и у женщин (29,7%); у мужчин установлена лишь тенденция (33,3%). Статистически значимых различий при сравнении аллелей гена COMT и уровня ЖИ не найдено (см. табл. 2).

При сравнительном анализе отдельных компонентов ЖИ были установлены следующие различия. На вопрос: «Некоторые вещи (события) раздражают вас в настоящее время больше, чем раньше?» ответ «Да» чаще давали лица с генотипом A/A – 19,1%, чем лица с генотипом G/G – 16,2% ($\chi^2=12,113$; $df=4$; $p=0,017$). На вопрос: «Хотелось ли вам временами умереть?» чаще отвечали положительно носители генотипа A/A – 17,9%, чем носители генотипа G/G – 7,1% ($\chi^2=11,216$; $df=4$; $p=0,024$). Только среди мужчин при сравнительном анализе выявлены различия между группами при ответе на вопрос: «Вы часто чувствуете себя полностью ослабленными?» Ответ «Да» чаще давали носители генотипа A/A – 16,7%, чем носители гомозиготного генотипа G/G – 9% ($\chi^2=10,207$; $df=4$; $p<0,037$).

Таблица 2. Распределение частоты генотипов гена COMT в открытой популяции мужчин и женщин 25–64 лет в зависимости от уровня ЖИ

Показатель	Частота, n (%)								
	общая популяция			мужчины			женщины		
	НЖИ	СЖИ	ВЖИ	НЖИ	СЖИ	ВЖИ	НЖИ	СЖИ	ВЖИ
Генотип:									
A/A	12 (38,7)	39 (26,4)	8 (18,6)	9 (45)	12 (21,1)	4 (30,8)	3 (27,3)	27 (29,7)	4 (13,3)
G/A	14 (45,2)	63 (42,6)	31 (72,1)	7 (35)	26 (45,6)	7 (53,8)	7 (63,6)	37 (40,7)	24 (80)
G/G	5 (16,1)	46 (31,1)	4 (9,3)	4 (20)	19 (33,3)	2 (15,4)	1 (9,1)	27 (29,7)	2 (6,7)
	$\chi^2=16,275$; $df=4$; $p=0,003$			$\chi^2=5,571$; $df=4$; $p>0,5$			$\chi^2=15,704$; $df=4$; $p=0,03$		
Алель:									
A	38 (61,3)	140 (47,3)	47 (54,7)	25 (62,5)	50 (43,9)	15 (57,7)	13 (59,1)	90 (49,5)	32 (53,3)
G	24 (38,7)	156 (52,7)	39 (45,3)	15 (37,5)	64 (56,1)	11 (42,3)	9 (40,9)	92 (50,5)	28 (46,7)
	$\chi^2=4,69$; $df=2$; $p>0,5$			$\chi^2=1,835$; $df=2$; $p>0,5$			$\chi^2=0,88$; $df=2$; $p>0,5$		

И только в популяции женщин сравнительный анализ продемонстрировал, что носительницы генотипа A/A чаще (22,6%), чем носительницы генотипа G/G (12,9%; $\chi^2=12,229$; $df=4$; $p=0,016$) положительно отвечали на вопрос: «Вы когда-нибудь ощущаете свое тело, как батарейку, потерявшую электрическую энергию?» При сравнительном анализе отдельных аллелей гена COMT в группе женщин показано, что на вопрос: «Вы часто чувствуете себя уставшей?» носительницы аллеля A реже отвечали утвердительно – 46,4%, чем носительницы аллеля G – 53,6% ($\chi^2=6,638$; $df=2$; $p=0,036$).

Обсуждение. Триада симптомов в виде чрезмерной усталости, повышенной раздражительности и чувства деморализации с ощущением неспособ-

ности выполнять умственные и физические действия впервые была описана в 1980 г. А. Appels [10]. С тех пор синдром ЖИ широко изучался в разных клинических и эпидемиологических исследованиях, однако окончательно не выяснена причина его возникновения [11]. Существует гипотеза, что ЖИ возникает из-за дисбаланса дофамина в ЦНС [12]. Это и побудило нас к изучению данного полиморфизма.

В популяции в целом, у мужчин и женщин, а также при распределении частоты генотипов в зависимости от ЖИ преобладал гетерозиготный генотип G/A гена COMT – промежуточный генотип, который наиболее распространен во всех популяциях. Он является «золотой серединой» между генотипами A/A и G/G и позволяет его носителю действовать рационально в стрессовых ситуациях [13].

В общей популяции мужчин и женщин с ВЖИ преобладал генотип A/A – малоактивный вариант гена COMT. У обладателей данной мутации более медленно разрушается дофамин, что хорошо для краткосрочной перспективы, но на длительной дистанции ситуация диаметрально меняется [14]: продолжительный стресс может вызывать у таких людей раздражительность, что и было продемонстрировано при ответе на вопрос: «Некоторые вещи (события) раздражают вас в настоящее время больше, чем раньше?» Среди носителей генотипа A/A по сравнению с носителями генотипа G/G мужчины также чаще считали себя ослабленными.

ми, а женщины ощущали «потерю энергии». Наши результаты подтверждаются данными R. Hashimoto и соавт. [15], которые обнаружили ассоциацию аллеля А и/или генотипа А/А в гене *COMT* с повышенными значениями черт тревожного ряда.

В то же время у лиц со СЖИ преобладал генотип G/G. Это активная мутация гена, при которой, напротив, дофамин разрушается в префронтальной коре лобных долей в 4 раза быстрее. Низкое содержание дофамина помогает носителям этого генотипа «держаться удар», они лучше переносят стрессовые ситуации, поэтому данный вариант генотипа образно называют «геном воина» [14]. Однако из-за низкого содержания дофамина такие люди получают меньше удовольствия от жизни. Это может привести к депрессии [16], не случайно некоторые исследователи рассматривают ЖИ как вариант «малой депрессии» [17]. Например, в изученной нами популяции у женщин, чувствующих усталость, чаще встречался в генотипе аллель G. В мировой литературе данные весьма противоречивы, на-

пример, одни исследователи считают, что наличие аллеля G способствует негативной эмоциональности [18], а другие полагают, что влияние стрессовых событий жизни лучше нивелируется аллелем G у лиц с биполярным расстройством [16].

Заключение. Таким образом, наше исследование показало, что:

- 1) у мужчин и женщин 45–64 лет ВЖИ имеется соответственно в 14,4 и 22,7% случаев, а СЖИ – в 63,3 и 68,9%;
- 2) частота генотипов и аллелей Val158Met гена *COMT* в общей популяции, а также у мужчин и женщин 45–64 лет находится в равновесии Харди–Вайнберга;
- 3) у лиц с ВЖИ как в популяции в целом, так и у женщин и мужчин чаще встречается генотип А/А (18,6; 13,3 и 30,8% соответственно); генотип G/G преобладает у лиц со СЖИ (31,1; 29,7 и 33,3% соответственно).

Исследование выполнено в рамках бюджетной темы ГЗ №0324-2018-0001, рег. №АААА-А17-117112850280-2.

ЛИТЕРАТУРА

1. Montag C, Jurkiewicz M, Reuter M. The role of the catechol-O-methyltransferase (COMT) gene in personality and related psychopathological disorders. *CNS Neurol Disord Drug Targets*. 2012 May;11(3):236–50.
2. El-Hage W, Clery H, Andersson F, et al. Sex-specific effects of COMT Val158Met polymorphism on corpus callosum structure: A whole-brain diffusion-weighted imaging study. *Brain Behav*. 2017 Aug 9;7(9):e00786. doi: 10.1002/brb3.786. eCollection 2017 Sep.
3. Zinkstok J, van Nimwegen L, van Amelsvoort T, et al. Catechol-O-methyltransferase gene and obsessive-compulsive symptoms in patients with recent-onset schizophrenia: preliminary results. *Psychiatry Res*. 2008 Jan 15;157(1-3):1–8. Epub 2007 Sep 12. doi: 10.1016/j.psychres.2007.02.001
4. Bilder RM, Volavka J, Lachman HM, Grace AA. The catechol-O-methyltransferase polymorphism: relations to the tonic-phasic dopamine hypothesis and neuropsychiatric phenotypes. *Neuropsychopharmacology*. 2004 Nov;29(11):1943–61. doi: 10.1038/sj.npp.1300542
5. UCL department of epidemiology and public health Central and Eastern Europe research group HAPIEE Study. <http://www.ucl.ac.uk/easteurope/hapiee-cohort.htm>
6. MONICA Monograph and Multimedia Sourcebook. Helsinki; 2003.
7. Wang CK, Aleksic A, Xu MS, et al. A Tetra-Primer Amplification Refractory System Technique for the Cost-Effective and Novel Genotyping of Eight Single-Nucleotide Polymorphisms of the Catechol-O-Methyltransferase Gene. *Genet Test Mol Biomarkers*. 2016 Aug;20(8):465–70. doi: 10.1089/gtmb.2015.0304. Epub 2016 May 26.
8. Бююль А, Цёфель П. SPSS: искусство обработки информации. Анализ статистических данных и восстановление скрытых закономерностей. Санкт-Петербург: DiaSoftЮП; 2015. [Byuyul' A, Tsefel' P. SPSS: iskusstvo obrabotki informatsii. Analiz statisticheskikh dannyykh i vosstanovlenie skrytykh zakonornostei [SPSS: the art of information processing. Analysis of statistical data and recovery of hidden patterns]. Saint-Petersburg: DiaSoftYuP; 2015.]
9. Pandis N. The chi-square test. *Am J Orthod Dentofacial Orthop*. 2016 Nov;150(5):898–899. doi: 10.1016/j.ajodo.2016.08.009.
10. Appels A. Psychological prodromata of myocardial infarction and sudden death. *Psychother Psychosom*. 1980;34(2-3):187–95.
11. Rozanski A, Cohen R. From Vitality to Vital Exhaustion and Other States of «Tense Tiredness»: A New Biopsychosocial Risk Domain. *Psychosom Med*. 2017 Apr;79(3):256–259. doi: 10.1097/PSY.0000000000000452.
12. Гафаров ВВ, Воевода МИ, Громова ЕА и др. Ассоциация полиморфизма генов дофаминергической системы (DRD4, DAT) с жизненным истощением в открытой популяции среди мужчин 25–64 лет (Новосибирск). *Неврология, нейропсихиатрия, психосоматика*. 2012;4(1):57–63. [Gafarov VV, Voevoda MI, Gromova EA, et al. Association of the dopamine receptor (DRD4, DAT) gene polymorphisms with vital exhaustion in an open population among 25–64-year-old men (Novosibirsk): Epidemiological study according to the WHO MONICA-psychosocial program. *Neurologiya, neiropsikhiatriya, psikhosomatika = Neurology, Neuropsychiatry, Psychosomatics*. 2012;4(1):57–63. (In Russ.)]. doi: 10.14412/2074-2711-2012-363.
13. Kumar P, Yadav U, Rai V. Prevalence of COMT Val158Met polymorphism in Eastern UP population. *Cell Mol Biol (Noisy-le-grand)*. 2017 Jul 31;63(6):21–24. doi: 10.14715/cmb/2017.63.6.5.
14. Lovallo WR, Enoch MA, Sorocco KH, et al. Joint Impact of Early Life Adversity and COMT Val158Met (rs4680) Genotypes on the Adult Cortisol Response to Psychological Stress. *Psychosom Med*. 2017 Jul/Aug;79(6):631–637. doi: 10.1097/PSY.0000000000000481.
15. Hashimoto R, Noguchi H, Hori H, et al. A possible association between the Val158Met polymorphism of the catechol-O-methyltransferase gene and the personality trait of harm avoidance in Japanese healthy subjects. *Neurosci Lett*. 2007 Nov 20;428(1):17–20. Epub 2007 Sep 26. doi: 10.1016/j.neulet.2007.09.036
16. Hosang GM, Fisher HL, Cohen-Woods S, et al. Stressful life events and catechol-O-methyltransferase (COMT) gene in bipolar disorder. *Depress Anxiety*. 2017 May;34(5):419–426. doi: 10.1002/da.22606. Epub 2017 Jan 19.
17. Bianchi R, Schonfeld IS, Laurent E. Vital Exhaustion, Burnout, and Other Avatars of Depression. *Psychosom Med*. 2017 Sep;79(7):835–836. doi: 10.1097/PSY.0000000000000500.
18. Lehto K, Akkermann K, Parik J, et al. Effect of COMT Val158Met polymorphism on personality traits and educational attainment in a longitudinal population representative study. *Eur Psychiatry*. 2013 Oct;28(8):492–8. doi: 10.1016/j.eurpsy.2013.06.008. Epub 2013 Aug 6.

Поступила 21.01.2019

Исследование не имело спонсорской поддержки. Авторы несут полную ответственность за предоставление окончательной версии рукописи в печать. Все авторы принимали участие в разработке концепции статьи и написании рукописи. Окончательная версия рукописи была одобрена всеми авторами.