

ПОЛИМОРФИЗМ ГЕНОВ СЕРТОНИНОВОГО ОБМЕНА ПРИ НЕВРОТИЧЕСКИХ ПСИХИЧЕСКИХ РАССТРОЙСТВАХ У РУССКИХ ЗАПАДНО-СИБИРСКОГО РЕГИОНА

Работа выполнена при поддержке грантами РГНФ (№06-06-00691а, №07-06-95673и/М и №08-06-00284а).

Исследовали полиморфизмы гена серотонинового рецептора типа 2А 5-HTR2A и гена – переносчика серотонина 5-НТТ у лиц с невротическими психическими расстройствами. Показана ассоциация локуса T102C гена – рецептора серотонина типа 2А 5-HTR2A с расстройствами адаптации с преобладанием депрессивных реакций и локуса A-1438-G этого же гена с диссоциативными (конверсионными) расстройствами.

Ключевые слова: гены, серотонин, невротические психические расстройства.

В последние годы ведется активный поиск структурных вариантов генов, приводящих к различным патологиям у человека. Вклад полиморфизмов генов, участвующих в развитии различных заболеваний в разных популяциях и на разных территориях, несомненно, разнообразен. На русской популяции Западно-Сибирского региона изучены многочисленные полиморфизмы генов, в том числе полиморфизм гена эндотелиальной NO-синтазы (eNOS) [1], гена нейрональной синтазы оксида азота (NOS1), эндотелиальной синтазы оксида азота (NOS3) [2], фактора некроза опухоли (TNF α) [3–4], гена-онкосупрессора p53, генов цитохромов P-450 (CYP2C19 и CYP2E1), генов глутатион-S-трансфераз (GSTT1, GSTM1 и GSTP1) [5–7], генов деиодиназ (DIO1 и DIO2) [8], гена аполипротеина Е (ApoE) [9–10], генов модификаторов иммунного ответа (IL1B, IL1RN, IL4, IL4RA, IL12B, VDR), гена интерлейкина-10 IL10 [11], гена холодового рецептора TRPM8 [12], генов тяжелой цепи β -миозина (MYH7), миозинсвязывающего белка С (MYBPC3), β 3-субъединицы G-белка (GNB3) и GATA-связывающего белка 4 (GATA4) [13], гена рака молочной железы (BRCA1) [14], гена β 1-адренорецептора (A145G), гена транскрипционного фактора (SP4), гена метилентетрагидрофолатредуктазы (MTHFR), гена хемокиновых рецепторов (CCR5), ангиотензинконвертирующего фермента (ACE) [15], фактора Лейдена (FV), протромбина (FII), белка GPIIIa (GPIIIa) [16] и других у здоровых лиц и больных сердечно-сосудистыми заболеваниями, инсулинзависимым сахарным диабетом, различными формами рака (рак молочной железы, рак легкого, рак органов головы и шеи), бронхиальной астмой и туберкулезом, желчно-каменной болезнью, хронической обструктивной болезнью легких, разными формами атопического дерматита, рассеянным склерозом, ревматоидным артритом, хроническим вирусным гепатитом, герпетической инфекцией, аутоиммунным тиреоидитом и другими заболеваниями.

При алкогольной и наркотической зависимостях изучены полиморфизмы генов алкогольдегидрогеназ ADH 1-го класса (ADH1B и ADH1C) [17], гена дофамин- β -гидроксилазы DBH*444g/a [18] и гена эндотелиальной NO-синтазы (eNOS) [1]. При эндогенных психических расстройствах у европеоидов исследованы полиморфизмы генов серотонинового и дофаминавого обменов [19–22], ангиотензинпревращающего фермента (ACE), гена медиатора H-RAS (HARLEY-RAS1) [23] и гена катехол-О-метилтрансферазы (KOMT) [24]. Ис-

следования полиморфных вариантов генов серотонинового обмена при невротических психических расстройствах немногочисленны.

Согласно современным представлениям, система нейронов, использующих в качестве медиатора норадреналин, связана с побуждающими, мотивационными аспектами поведения, дофаминовая система – с обеспечением подкрепления, или «наград», а серотониновая оказывает тормозящий эффект на определенные виды активации, в частности ведущие к тревоге или агрессии. Такая «функциональная» классификация медиаторных систем является условной, т.к. все три медиаторные системы тесно взаимодействуют между собой и участвуют в регуляции настроения, познания, обучения, моторной активности, бодрствования, подкрепления, сна и аппетита [25].

Серотонинергические синаптические образования контролируют формирование двигательных актов, систем положительного подкрепления, играют заметную роль в пищевом, половом, исследовательском поведении, участвуют в формировании аффективных компонентов поведенческих актов, самообладания и эмоциональной устойчивости, определяют становление и поддержание суточных и циркадианных ритмов физиологических процессов, осуществляют температурную регуляцию организма [26, 27]. Повышение серотонинергической активности создает в коре головного мозга ощущение подъема настроения; недостаток серотонина, напротив, вызывает снижение настроения и депрессию. Серотонин является основным химическим медиаторным соединением, контролирующим агрессивное поведение и выраженность тревожных проявлений на фоне меняющихся условий внешней среды [28, 29]. Серотониновые рецепторы типа 2А (5-HTR2A), регулирующие уровень 5-НТ в мозге, в значительных количествах содержатся в структурах, связанных с эмоциональными и когнитивными процессами, – в гиппокампе и передней коре мозга [30, 31]. В гене 5-HTR2A, расположенном на 13-й хромосоме, описано несколько полиморфных локусов. Локус T102C обусловлен заменой тимина на цитозин во втором интроне участка 13q 14-21 и представлен двумя аллельными вариантами: A1 и A2. Второй полиморфный локус A-1438-G гена 5-HTR2A находится в неравновесном генетическом сцеплении с локусом T102C и расположен в зоне промотора гена, т.е. может иметь функциональное значение. Уровень серотонина в мозге в значительной мере регулируется активностью его транспорта, ответственным за кото-

рый является ген-переносчик (транспортер) серотонина (5-HTT), расположенный в семнадцатой хромосоме в области q11.1-q12. Изучение структуры гена переносчика серотонина обнаружило два полиморфных локуса, locus VNTR-17 обусловлен изменением числа tandemных повторов во втором интроне с двумя типичными (12 и 10 единиц повтора) и одним редким (9 единиц повтора) аллелями, второй полиморфизм 5-HTTLPR – инсерционно-делеционный, включает повторяющиеся последовательности длиной 22 п.н. в районе промотора гена и представлен двумя аллельными вариантами: L (длинный) и S (короткий – с делецией). Последний полиморфизм является функциональным: присутствие длинного аллеля обеспечивает более высокий уровень экспрессии гена и большую интенсивность метаболизма серотонина по сравнению с коротким аллелем [32], наличие короткого аллеля локуса 5-HTTLPR связано со снижением обратного захвата серотонина, что увеличивает длительность серотонинергической активности [33, 34].

Целью настоящей работы явилось изучение полиморфизма генов серотонинового обмена у лиц с невротическими психическими расстройствами.

Материал и методы

Исследование проводили в группе психически здоровых лиц (85 человек, из них 68 женщин и 17 мужчин, средний возраст $38,8 \pm 13,8$ лет), группе больных с расстройствами адаптации с преобладанием депрессивных реакций – F43.20, F43.21, F43.22, МКБ-10 (69 пациентов, из них 60 женщин и 9 мужчин, средний возраст $43,27 \pm 11,7$ года) и пациентов с диссоциативными (конверсионными) расстройствами – F44, МКБ-10 (104 пациента, из которых 93 женщины и 11 мужчин, средний возраст $40,33 \pm 14,06$ года). Все обследованные считали себя этнически русскими и не состояли в кровнородственных браках.

Генетические исследования и создание банка ДНК проводились согласно этическим принципам медицинской генетики (протокол № 6 заседания Комитета по Биомедицинской этике ГУ НИИ ПЗ ТНЦ СО РАМН от 12.10.2005 г.). Исследование выполнено на базе лаборатории клеточных и молекулярно-биологических исследований и отделения пограничных состояний клиник ГУ НИИ психического здоровья ТНЦ СО РАМН, лаборатории клинической генетики ГУ НЦ психического здоровья РАМН. В группе психически здоровых лиц и лиц с невротическими психическими расстройствами кровь для биологических исследований брали из локтевой вены. Выделение ДНК из венозной крови проводили стандартным методом с использованием протеиназы К и фенол-хлороформа [35]. Высокомолекулярную ДНК высушивали при комнатной температуре и растворяли в ТЕ буфере, в таком виде ДНК хранили при -20°C . Для определения аллельного полиморфизма в локусе T102C гена 5-HTR2A проводили полимеразную цепную реакцию (ПЦР) с помощью праймеров 5'-TCTGCTACAAGTTCTGGCTT-3' и 5'-CTGCAGCTTTTCTCTAGGG-3', для анализа полиморфизма A-1438-G гена 5-HTR2A в реакционную смесь вносили праймеры с последовательностью нуклеотидов: 5'-AAGCTGCAAGGTAGCAACAGC-3' и 5'-AACCAA

CTTATTTCTACCAC-3'. Для выявления рестрикционного полиморфизма реакционную смесь обрабатывали ферментом MspI в течение 12 ч при 37°C с последующим разделением полученных фрагментов в 3%-ном агарозном геле, окрашенном бромистым этидием. Для определения полиморфизма в локусе VNTR-17 гена 5-HTT проводили ПЦР с использованием олигонуклеотидных праймеров 5'-GTCAGTATCACAGGCTGCGAG-3' и 5'-TGTTCTAGTCTTACGCCAGTG-3', полиморфизм в локусе 5-HTTLPR гена 5-HTT выявляли с помощью праймеров 5'-GGCGTTGCCGCTCGTA ATGC-3' и 5'-GAGGGACTGAGCTGGACAACC-3'. Полученные VNTR-17 и 5-HTTLPR ПЦР-фрагменты разделяли в 5%-ном полиакриламидном геле. Фрагменты визуализировали и идентифицировали в УФ свете при длине волны 495 нм.

Статистическую обработку результатов производили с помощью программ Microsoft Excel и GraphPad Prism, версия 5.0. С помощью критерия Колмогорова-Смирнова оценивали отличия распределения генеральной совокупности от нормального. Для проверки соответствия эмпирического распределения частот генотипов теоретически ожидаемому равновесному распределению Харди-Вейнберга использовался модифицированный критерий χ^2 Пирсона (p), определяемый с помощью программы GraphPad Prism, версия 5.0. При попарном сравнении частот аллелей и генотипов в группах психически здоровых лиц и лиц с психической дезадаптацией применяли критерий χ^2 (p) с поправкой Йетса для небольших выборок. Различия считали достоверными при уровне значимости $p < 0,05$.

Результаты исследования

Генотипирование по локусу T102C гена серотонинового рецептора типа 2A 5-HTR2A выявило статистически значимые различия между распределением генотипов A1A1 и A1A2 у пациентов с расстройствами адаптации с преобладанием депрессивных реакций по сравнению с психически здоровыми лицами ($\chi^2 = 4,26$; $df = 1$; $p = 0,02$) (см. табл. 1). Отмечена тенденция различий распределения гомозиготных генотипов A1A1 и A2A2 локуса T102C среди пациентов с расстройствами адаптации и контрольной группой ($\chi^2 = 2,2$; $df = 1$; $p = 0,07$). Частоты генотипов A1A1 и A2A2 у лиц с диссоциативными расстройствами не отличаются от контрольного распределения ($\chi^2 = 0,524$; $df = 1$; $p = 0,23$). Выявлена тенденция различий между распределением генотипов A1A1, A1A2 и A2A2 среди пациентов с расстройствами адаптации и контрольной группой ($\chi^2 = 5,4$; $df = 2$; $p = 0,07$). Таким образом, лица с расстройствами адаптации с преобладанием депрессивных реакций характеризуются повышенными частотами аллеля A2 и гетерозиготного генотипа A1A2 локуса T102C гена 5-HTR2A, среди пациентов с диссоциативными расстройствами и психически здоровых лиц превалирует гомозиготный генотип A2A2 этого локуса.

Статистический анализ выявил достоверные различия между частотами генотипов AG и GG локуса A-1438-G гена 5-HTR2A у пациентов с диссоциативными расстройствами и психически здоровых лиц ($\chi^2 = 3,3$; $df = 1$; $p = 0,03$). Различия между распределением генотипов AG и GG среди пациентов с расстрой-

ствами адаптации и психически здоровых лиц не достигают уровня статистической значимости ($\chi^2 = 0,66$; $df = 1$; $p = 0,2$). Распределение гомозиготных генотипов AA и GG данного локуса среди больных с диссоциативными расстройствами отличается от распределения соответствующих генотипов в контрольной группе на уровне тенденции ($\chi^2 = 2,1$; $df = 1$; $p = 0,07$). Выявлены достоверные различия между распределением генотипов

AA, AG и GG локуса A-1438-G гена 5-HTR2A у пациентов с диссоциативными расстройствами и психически здоровых людей ($\chi^2 = 7,2$; $df = 2$; $p = 0,03$). Таким образом, среди лиц с диссоциативными расстройствами преобладает гомозиготный генотип GG, менее представлен гомозиготный генотип AA, психически здоровые лица характеризуются преобладанием гетерозиготного генотипа AG локуса A-1438-G гена 5-HTR2A.

Т а б л и ц а 1

Частоты генотипов полиморфных локусов T102C и A-1438-G гена 5-HTR2A

Группа	Локус T102C гена 5-HTR2A						Локус A-1438-G гена 5-HTR2A					
	TT (A1A1)		TC (A1A2)		CC (A2A2)		AA		AG		GG	
	абс.	%	абс.	%	абс.	%	абс.	%	абс.	%	абс.	%
Пациенты с расстройствами адаптации	3	8,3*	18	50,0*	15	41,7	2	12,5	6	37,5	8	50,0
Пациенты с диссоциативными (конверсионными) расстройствами	9	19,6	15	32,6	22	47,8	5	11,4*	11	34,3*	19	54,3*
Психически здоровые лица	22	25,9	29	34,1	34	40,0	19	22,3	39	45,9	27	31,8

Примечание. Звездочкой обозначена достоверность различий ($p < 0,05$).

Исследование полиморфного локуса VNTR-17 гена переносчика серотонина 5-HTT выявило достоверные различия между распределением генотипов 12 12, 12 10 и 12 9 среди лиц с расстройствами адаптации и психически здоровых людей ($\chi^2 = 7,2$; $df = 2$; $p = 0,03$) и тенденцию различий между распределением этих генотипов среди пациентов с диссоциативными расстройствами и здоровых людей ($\chi^2 = 5,4$; $df = 2$; $p = 0,07$) (табл. 2). Распределение генотипов 12 12 и 12 10 среди пациентов с расстройствами адаптации отличается от распределения соответствующих генотипов у психиче-

ски здоровых лиц на уровне тенденции ($\chi^2 = 1,3$; $df = 1$; $p = 0,13$). Распределение генотипов 10 10 и 10 9 среди пациентов с диссоциативными расстройствами отличается от распределения соответствующих генотипов у лиц с расстройствами адаптации на уровне тенденции ($\chi^2 = 1,4$; $df = 1$; $p = 0,12$). Таким образом, среди лиц с расстройствами адаптации преобладает гетерозиготный генотип 12 10, среди лиц с диссоциативными расстройствами гомозиготный генотип 12 12 и гетерозиготный генотип 12 10 локуса VNTR-17 представлены с одинаковой частотой.

Т а б л и ц а 2

Частоты генотипов полиморфного локуса VNTR-17 гена 5-HTT

Группа	Локус VNTR-17 гена 5-HTT							
	12 12		12 10		12 9		10 10	
	абс.	%	абс.	%	абс.	%	абс.	%
Пациенты с расстройствами адаптации с преобладанием депрессивных реакций	12	27,9	21	48,8	2	4,7	5	11,6
Пациенты с диссоциативными (конверсионными) расстройствами	25	41,7	25	41,7	3	5	7	11,6

Генотипирование по локусу 5'-HTTLPR гена 5-HTT показало, что среди лиц с расстройствами адаптации преобладает гетерозиготный генотип LS, меньше всего представлен гомозиготный генотип SS, распределение генотипов в группе лиц с диссоциативными расстройствами незначительно отличается от контрольного (см. табл. 3). Частота аллеля L выше у пациентов с расстройствами адаптации с преобладанием депрессивных реакций, чем частота этого аллеля у лиц с диссоциативными расстройствами и психически здоровых лиц (65,1, 61,7 и 59,2% соответственно).

Исследование полиморфизма генов серотонинового обмена у психически здоровых людей и лиц с невротическими психическими расстройствами с учетом пола

выявило статистически значимые различия между распределением генотипов A1A1 и A1A2 локуса T102C гена рецептора серотонина типа 2A 5-HTR2A среди пациенток с расстройствами адаптации с преобладанием депрессивных реакций и психически здоровых женщин ($\chi^2 = 5,2$; $df = 1$; $p = 0,01$) и достоверные различия между частотами генотипов AA, AG и GG локуса A-1438-G гена 5-HTR2A среди женщин с диссоциативными расстройствами ($\chi^2 = 8,2$; $df = 2$; $p = 0,02$) и различия на уровне тенденции между частотами генотипов AA, AG и GG локуса A-1438-G среди пациенток с расстройствами адаптации и психически здоровых женщин. Отмечена тенденция различий между частотами аллелей 10 локуса VNTR-17 гена переносчика

серотонина 5-HTT у пациенток с диссоциативными расстройствами и расстройствами адаптации ($\chi^2 = 2,2$; $df = 1$; $p = 0,07$). Распределение генотипов локуса

5'-HTTLPR гена 5-HTT отличается у женщин с расстройствами адаптации с преобладанием депрессивных реакций и диссоциативными расстройствами.

Т а б л и ц а 3

Частоты генотипов полиморфного локуса 5'-HTTLPR гена 5-HTT

Группа	Локус 5'-HTTLPR гена 5-HTT					
	LL		LS		SS	
	абс.	%	абс.	%	абс.	%
Пациенты с расстройствами адаптации с преобладанием депрессивных реакций	18	41,9	20	46,5	5	11,6
Пациенты с диссоциативными (конверсионными) расстройствами	25	41,7	24	40,0	11	18,3
Психически здоровые лица	45	36,0	58	46,4	22	17,6

В настоящем исследовании впервые показана ассоциация локуса T102C гена рецептора серотонина типа 2A 5-HT_{2A} с расстройствами адаптации с преобладанием депрессивных реакций с повышенными частотами аллеля A2 и гетерозиготного генотипа A1A2 этого локуса. Диссоциативные расстройства ассоциированы с локусом A-1438-G этого же гена с преобладанием гомозиготного генотипа GG над другими генотипами этого локуса. Лица с расстройствами адаптации и диссоциативными расстройствами отличаются распределением генотипов локуса VNTR-17 и 5'-HTTLPR гена переносчика серотонина 5-HTT. Среди лиц с расстройствами адаптации преобладает гетерозиготный генотип 12 10, среди лиц с диссоциативными расстройствами гомозиготный генотип 12 12 и гетерозиготный генотип 12 10 локуса VNTR-17 представлены с одинаковой частотой. Лица с расстройствами адаптации характеризуются повышенными частотами гетерозиготного генотипа LS локуса 5'-HTTLPR гена 5-HTT, распределение генотипов этого локуса в группе лиц с диссоциативными расстройствами незначительно отличается от кон-

трольного. Повышенная частота аллеля L гена 5-HTT у пациентов с расстройствами адаптации обеспечивает высокий уровень экспрессии гена, большую интенсивность метаболизма и снижение активности серотонина, что ведет к возникновению тревожных и депрессивных состояний [32–33, 36].

Полученные результаты соответствуют представлениям, что метаболизм серотонина играет существенную роль при невротических психических расстройствах как фенотипических признаков психической дезадаптации. Генопродукты исследованных генов с большой вероятностью образуют единую ось, которая участвует в индивидуальном ответе на психотравмирующие ситуации и вносит определенный вклад в формирование и проявление симптомов невротических психических расстройств. Тенденция к накоплению гомозиготных генотипов среди лиц с диссоциативными расстройствами и гетерозиготных генотипов генов серотонинового обмена у пациентов с расстройствами адаптации обеспечивает клинический полиморфизм невротических расстройств.

ЛИТЕРАТУРА

1. Пронин С.В., Николаев К.Ю., Пронина Н.А., Пронин В.С. Полиморфизм гена эндотелиальной NO синтазы и «химическая» зависимость // Современные проблемы биологической психиатрии и наркологии: Тез. докл. Второй Всерос. конф. с междунар. участием. Томск, 2008. С. 189–190.
2. Тарасенко Н.В., Кондратьева Е.И., Косянкова Т.В., Пузырев В.П. Генетические аспекты диагностики сахарного диабета 1-го типа и его сосудистых осложнений // Медицинская генетика. 2005. Т. 4, № 6. С. 274.
3. Гончарова И.А., Сеитова Г.Н., Белобородова Е.В. и др. Влияние промоторного полиморфизма гена TNF(G-308A) на уровень фактора некроза опухолей-альфа в сыворотке крови при хронических заболеваниях легких и печени // Генетика человека и патология: Сб. науч. тр. Томск, 2007. Вып. 8. С. 67–71.
4. Карпова А.В., Свечникова Н.Н., Голованова О.В., Прокофьев В.Ф. Ассоциированность аллелей фактора некроза опухолей TNF α (G-308A) с HLA-антигенами у больных atopическим дерматитом // Генетика человека и патология: Сб. науч. тр. Томск, 2007. Вып. 8. С. 84–85.
5. Брагина Е.Ю., Фрейдин М.Б., Рудко А.А. и др. Полиморфизм генов CYP2E1, CYP2C19, GSTT1, GSTM1, GSTP1 в развитии atopической бронхиальной астмы и туберкулеза // Генетика человека и патология: Сб. науч. тр. Томск, 2007. Вып. 8. С. 55–58.
6. Тен И.А., Назаренко М.А., Фрейдин М.Б., Марусин А.В. Полиморфизм генов биотрансформации ксенобиотиков у спонтанных абортусов // Медицинская генетика. 2005. Т. 4, № 6. С. 275.
7. Фрейдин М.Б., Гончарова И.А., Слонимская Е.М. и др. Полиморфизм генов ферментов биотрансформации и онкологическая патология // Медицинская генетика. 2005. Т. 4, № 6. С. 282.
8. Иванова П.В., Фрейдин М.Б., Тахауов Р.М. Оценка связи комбинаций генотипов генов деиодиназ с количественными показателями тиреостата // Генетика человека и патология: Сб. науч. тр. Томск, 2007. Вып. 8. С. 73.
9. Николаева И.А., Максимова Н.Р., Николаева Т.Я., Пузырев В.П. Полиморфизм гена аполипротеина Е и риск развития рассеянного склероза // Генетика человека и патология: Сб. науч. тр. Томск, 2007. Вып. 8. С. 94–97.
10. Рябиков А.Н., Шахтинеидер Е.В., Малютин С.К. и др. Ассоциации атеросклеротических изменений артериальной стенки с полиморфизмом гена аполипротеина Е // Генетика человека и патология: Сб. науч. тр. Томск, 2007. Вып. 8. С. 113.
11. Смольникова М.В., Королев М.А., Зюнова Е.В., Коненков В.И. Полиморфизм генов TNF α и IL10 у больных ревматоидным артритом // Генетика человека и патология: Сб. науч. тр. Томск, 2007. Вып. 8. С. 121–122.
12. Потапова Т.А., Мяжкова И.В., Григорьева И.Н. и др. Ассоциации однонуклеотидного полиморфизма гена TRPM8 с некоторыми фенотипическими признаками человека // Медицинская генетика. 2005. Т. 4, № 6. С. 254.

13. *Макеева О.А., Пузырев К.В., Голубенко М.В. и др.* Генетика гипертрофии миокарда различного генеза // Медицинская генетика. 2005. Т. 4, № 5. С. 222.
14. *Мяжкова И.В., Пилипенко А.С., Кобзев В.Ф. и др.* Частоты носителей дупликации 12 п.н. в 20-м интроне гена BRCA1 у русских женщин с заболеваниями молочной железы // Медицинская генетика. 2005. Т. 4, № 5. С. 234.
15. *Максимов В.Н., Воевода М.И., Ромащенко А.Г. и др.* Полиморфизм генов-кандидатов и врожденные пороки сердца // Медицинская генетика. 2005. Т. 4, № 5. С. 222–223.
16. *Трифопова Е.А., Спиридонова М.Г., Фадюшина С.В. и др.* Молекулярно-генетический анализ полиморфизмов генов, участвующих в формировании эндотелиальной дисфункции при гестозе // Генетика человека и патология: Сб. науч. тр. Томск, 2007. Вып. 8. С. 124–128.
17. *Марусин А.В., Боринская С.А., Спиридонова М.Г. и др.* Распространенность полиморфизма алкогольдегидрогеназ ADH1B и ADH1C в популяциях Северной Евразии, ассоциация с риском формирования алкоголизма в русской популяции Западно-Сибирского региона // Генетика человека и патология: Сб. науч. тр. Томск. 2007. Вып. 8. С. 88–94.
18. *Соловьева И.Г., Губина М.В., Стенина А.С. и др.* Полиморфизм гена дофамин-β-гидроксилазы и психонейроиммунологические параметры у здоровых европеоидов // Современные проблемы биологической психиатрии и наркологии: Тез. докл. Второй Всерос. конф. с междунар. участием. Томск, 2008. С. 215–217.
19. *Голымбет В.Е.* Молекулярно-генетические исследования эндогенных психозов // Сибирский вестник психиатрии и наркологии. 2008. № 1 (48). С. 37–41.
20. *Голымбет В.Е., Калёда В.Г., Алфимова М.В. и др.* Молекулярно-генетическое исследование манифестирующих в юношеском возрасте эндогенных приступообразных психозов // Журнал неврологии и психиатрии. 2007. № 8. С. 45–49.
21. *Лаврушина О.М., Козлова И.А., Лежейко Т.В. и др.* Влияние полиморфизма гена рецептора серотонина типа 2A на прогноз шизофрении с ранним началом // Медицинская генетика. 2005. № 5. С. 217.
22. *Орлова В.А.* Клинико-генетические подходы к оценке риска проявления шизофрении в семьях: Автореф. дис. ... д-ра мед. наук. М., 2000. 47 с.
23. *Голымбет В.Е.* Молекулярно-генетический полиморфизм и клиническая гетерогенность эндогенных психозов: Автореф. дис. ... д-ра биол. наук. М., 2003. 44 с.
24. *Лежейко Т.В.* Роль молекулярно-генетического полиморфизма в проявлении когнитивных функций у больных шизофренией и психически здоровых людей: Автореф. дис. ... канд. биол. наук. М., 2007. 18 с.
25. *Алфимова М.В., Трубинов В.И.* Генные основы темперамента и личности // Вопросы психологии. 2000. № 2. С. 128–139.
26. *Azmitia E.C., Buchan A.M., Williams J.H.* Structural and functional restoration by collateral sprouting of hippocampal 5-HT axons // Nature. 1978. Vol. 274(5669). P. 374–376.
27. *Mistlberger R.E., Antle M.C., Glass J.D., Miller J.D.* Behavioral and Serotonergic Regulation of Circadian Rhythms // Biological Rhythm Research. 2000. Vol. 31, № 3. P. 240–283.
28. *Anderson M., Deakin J.F.W.* Relationship between 5-HT function and impulsivity and aggression in male offenders with personality disorders // The British Journal of Psychiatry. 2001. № 178. P. 352–359.
29. *Linnoila M., Virkkunen M.* Aggression, suicidality, and serotonin // Journal of Clinical Psychiatry. 1992. Vol. 53. P. 46–51.
30. *Arranz M.J., Munro J., Sham P. et al.* Meta-analysis of studies on genetic variation in 5HT_{2A} receptors and clozapine response // Schizophrenia Res. 1998. Vol. 32. P. 93–99.
31. *Hernandez I., Sokolov B.P.* Abnormalities in 5-HT_{2A} receptor mRNA expression in frontal cortex of chronic elderly schizophrenics with varying histories of neuroleptic treatment // J. Neurosci. Res. 2000. Vol. 59. P. 218–225.
32. *Lesch K.P., Mossner R.* Genetically driven variation in serotonin uptake: is there a link to affective spectrum, neurodevelopmental, and neurodegenerative disorders? // Biol. Psychiatry. 1998. Vol. 44. P. 179–192.
33. *Heils A., Teufel A., Petri S. et al.* Allelic variation of human serotonin transporter gene expression // J. Neurochem. 1996. Vol. 66. P. 2621–2624.
34. *Stotenberg S.F., Twitchell G.R., Hanna G.L. et al.* Serotonin transporter promoter polymorphism, peripheral indexes of serotonin function, and personality measures in families with alcoholism // Am. J. Med. Genet. 2002. Vol. 114. P. 230–234.
35. *Sambrook J., Fritsch E.F., Maniatis T.* Molecular cloning. N.Y.: Cold Spring Harbor Lab. Press, 1989. 923 p.
36. *Bondy B., Erfurth A., de Jonge S. et al.* Possible association of the short allele of the serotonin transporter promoter gene polymorphism (5-HTTLPR) with violent suicide // Mol. Psychiatry. 2000. Vol. 5. P. 193–195.

Статья представлена научной редакцией «Биология» 29 октября 2008 г.