

---

## *Теоретико-эмпирические исследования*

---

### **ЛИЧНОСТНЫЕ ЧЕРТЫ, УПРАВЛЯЮЩИЕ ФУНКЦИИ И ГЕНЕТИЧЕСКИЕ ОСОБЕННОСТИ МЕТАБОЛИЗМА МОНОАМИНОВ**

**М.В. АЛФИМОВА, В.Е. ГОЛИМБЕТ, М.С. ЕГОРОВА**



Алфимова Маргарита Валентиновна — доктор психологических наук, ведущий научный сотрудник лаборатории клинической генетики Научного центра психического здоровья РАМН. Автор более 150 научных работ. Научные интересы — психогенетика, психофизиология, нейропсихология.

Контакты: [m.alfimova@gmail.com](mailto:m.alfimova@gmail.com)



Голимбет Вера Евгеньевна — доктор биологических наук, заведующая лабораторией клинической генетики Научного центра психического здоровья РАМН. Автор более 200 научных работ.

Научные интересы — молекулярная генетика, генетика психических заболеваний, психиатрия.

Контакты: [golimbet@mail.ru](mailto:golimbet@mail.ru)



Егорова Марина Сергеевна — доктор психологических наук, член-корреспондент Российской Академии Образования, заведующая кафедрой психогенетики факультета психологии МГУ имени М.В. Ломоносова.

Сфера интересов — индивидуальные различия в психических функциях и их генезис.

Контакты: [ms\\_egorova@mail.ru](mailto:ms_egorova@mail.ru)

### Резюме

*Описаны исследования, направленные на проверку гипотезы о том, что эффект воздействия некоторых генов на свойства личности опосредован их участием в формировании различий по нейрокогнитивным признакам. В частности, предполагалось, что гены MAOA и DBH влияют на особенности самонаправленности (сознательности) через действие на управляющие функции. Однако исследования показали, что ген DBH вносит вклад только в вариативность управляющих функций, а ген MAOA ассоциирован с чертами личности, связанными с сотрудничеством (согласием). При этом управляющие функции могут модулировать влияние MAOA на эти черты. Высказано предположение о том, что одним из психологических механизмов, опосредующих влияние гена MAOA на сотрудничество, является склонность к закреплению социально-вознаграждаемых форм поведения.*

**Ключевые слова:** *личность, самонаправленность, сотрудничество, управляющие функции, гены, нейромодуляция, катехоламины, эндофенотип*

Эмпирические данные свидетельствуют об умеренном, но значимом влиянии генетических факторов на межиндивидуальные различия личности. Так, для большой пятерки личностных черт коэффициенты наследуемости составляют от 35 до 50% (Bouchard, McGue, 2003). Развитие молекулярной генетики позволило начать в 1990-е годы поиск конкретных генов, влияющих на формирование личностных особенностей. Для этого использовали метод ассоциаций генетических маркеров с оценками личностных черт, получаемыми с помощью различных опросников (см., например: Алфимова, 2006). Результаты первых лет работы оказались скромными, что заставило ученых обратиться к более сложным схемам исследования. Одним из перспективных, быстро развивающихся направлений является начатый в 2002 г. А. Каспи с соавт. анализ аллель-средовых взаимодействий (Caspi et al., 2002). Другое направление

предполагает использование эндофенотипов, т. е. таких признаков, которые в цепи событий, ведущих от гена к поведенческому признаку, находятся ближе к генетическим основам. Как правило, в роли эндофенотипов выступают показатели активности мозговых структур, связанных с изучаемым признаком. Однако в случае анализа поведенческих характеристик высокого уровня эндофенотипами могут служить и более частные психологические показатели (Gottesman, Gould, 2003; Анохин, Веденяпин, 2006; Марютина, 2007).

При всех различиях во взгляде на личность современные исследователи в целом согласны с тем, что черты личности отражают широкие устойчивые predispositions, проявляющиеся в особенностях эмоционального реагирования, мышления и поведения, и формируются прижизненно. Вопрос о том, каковы психологические механизмы, опосредующие влияние генотипа на личность, совпадает

с вопросом о том, каковы психологические эндофенотипы для личности. Полагают, что частично связь личности с генотипом осуществляется через особенности темперамента. Кроме того, различия по личностным чертам могут быть связаны с биологически обусловленной вариативностью процессов переработки информации (Caspi et al., 2005).

Среди когнитивных процессов наиболее вероятным кандидатом на роль эндофенотипа для зрелой личности являются управляющие функции, позволяющие индивиду осуществлять целенаправленное поведение. Управляющие функции представляют собой комплекс самостоятельных, но скоррелированных компонентов, к которым относят выбор целей, инициацию и планирование поведения, торможение нерелевантных реакций и помех, рабочую память, когнитивную гибкость, самомониторинг (Alvarez et al., 2006; Chan et al., 2008). О связи управляющих функций с личностью свидетельствуют, в частности, исследования психических аномалий. Так, у лиц с личностными расстройствами, как правило, снижены показатели управляющих функций, у наркоманов нарушение управляющих функций коррелирует с импульсивностью, а у взрослых, в детстве страдавших нарушениями поведения, уровень управляющих функций влияет на вероятность развития антисоциального расстройства личности (Dolan et al., 2008; Stevens et al., 2003; Coolidge et al., 2004).

Согласно данным психогенетики, управляющие функции относятся к психологическим свойствам, межиндивидуальная вариативность по ко-

торым в существенной степени обусловлена генетически (Fan et al., 2001; Friedman et al., 2008). Показано, что в основе корреляций между различными компонентами управляющих функций лежит генеральный фактор с наследуемостью 99%, не сводимый к общему интеллекту или скорости переработки информации, а для отдельных компонентов обнаруживаются дополнительные — специфические — аддитивные генетические влияния (Friedman et al., 2008). При этом коэффициенты генетической корреляции между управляющими функциями и расстройствами личности составляют 0.27–0.64 (Coolidge et al., 2004).

Управляющие функции опосредованы префронтальной корой с ее корковыми и подкорковыми связями, поэтому генетические различия по ним могут быть обусловлены полиморфизмом генов, модулирующих состояние этих отделов мозга, в частности генов, участвующих в трансмиссии моноаминов, особенно дофамина и норадреналина. В связи с этим представляют интерес гены, кодирующие ферменты, которые участвуют в метаболизме моноаминов, а именно ферменты катехол-О-метилтрансферазу (COMT), моноаминоксидазу (MAO) и дофамин-β-гидроксилазу (DBH). При изучении молекулярно-генетических основ управляющих функций большое внимание было уделено гену COMT. В результате было показано, что он ассоциирован с общим интеллектом и, возможно, с рабочей памятью (Barnett et al., 2008). Относительно генов, кодирующих MAO и DBH, данных меньше, однако они также указывают на возможную

связь полиморфизма этих генов с управляющими функциями.

Ген DBH расположен на длинном плече хромосомы 9. Соответствующий белок представляет собой фермент, катализирующий превращение дофамина в норадреналин. Полиморфные участки в этом гене оказались ассоциированы с интегральным показателем управляющих функций у детей и подростков с синдромом дефицита внимания с гиперактивностью (Kieling et al., 2008) и рабочей памятью у здоровых взрослых людей (Parasuraman et al., 2005). В единственном исследовании связи гена DBH с большой пятеркой личностных черт выявлена его значимая ассоциация с входящими в суперфактор «Нейротизм» импульсивностью и враждебностью у лиц с расстройствами личности (Hess et al., 2009).

Ген MAOA, кодирующий форму А фермента моноаминоксидазы, расположен на X-хромосоме. В регуляторной области (промоторе) данного гена описан полиморфизм числа tandemных повторов MAOA u-VNTR, представленный аллелями, несущими 2, 3, 3.5, 4 и 5 повторов определенного отрезка ДНК. При этом наиболее часто встречаются аллели 3 и 4. Данный полиморфизм влияет на транскрипцию гена. Аллели 3.5 и 4 связаны с высокой активностью гена и фермента, прочие — с низкой, причем аллель 3 ведет к пятикратному снижению транскрипционной активности по сравнению с аллелем 4 (Sabol et al., 1998).

Первоначально ген MAOA привлек к себе внимание в связи с формированием агрессивного поведения. С тех пор, как была описана

семья, в которой мужчины с мутацией в данном гене характеризовались асоциальным поведением, MAOA нередко называют «бойцовским геном» (warrior gene) (Brunner et al., 1993; McDarmott et al., 2009). В современных работах преимущественно изучались эффекты аллель-средовых взаимодействий на антисоциальные черты. Хотя данные не вполне однозначны, в целом они указывают, что среди детей, которые подвергались жестокому обращению со стороны родителей, риск превратиться в преступником выше у тех, кто является носителем низкоактивного аллеля MAOA-uVNTR (Caspi et al., 2002; Frazzetto et al., 2007; Weder et al., 2009 и др.). Вместе с тем имеются данные о связи маркера MAOA-uVNTR с управляющими функциями. Американские исследователи выявили его ассоциацию с управляющим компонентом внимания и уровнем активации в группе здоровых испытуемых обоих полов (Fosella et al., 2002), а итальянские ученые обнаружили связь между данным полиморфизмом и уровнем активации правой вентролатеральной области лобной коры при выполнении мужчинами задач на рабочую память (n-back) и тормозный контроль (go/no go): у носителей высокоактивного аллеля она была выше (Passamonti et al., 2006; Cerasa et al., 2008). В то же время у китайцев не было найдено связи между данным полиморфизмом и показателями управляющих функций, полученными с помощью висконсинского теста сортировки карточек (Younger et al., 2005).

Влияние одного и того же гена на различные психологические признаки

обычно объясняют плейотропным эффектом — экспрессией гена во многих регионах мозга и включением его, таким образом, в работу большого числа нейронных сетей, связанных с разными психическими функциями. Гипотеза данного исследования заключалась в том, что влияние генов дофаминергической и норадренергической систем на личностные особенности, входящие в фактор «Сознательность», осуществляется не напрямую — путем их экспрессии в релевантных этой черте структурах ЦНС, а опосредовано индивидуальными различиями по управляющим функциям. Ранее идея, что индивидуальные различия в контроле поведения, которые и отражает фактор «Сознательность», связаны с управляющим компонентом внимания, была высказана М. Познером и М. Ротбарт (Posner, Rothbart, 2000). Действительно, данные свидетельствуют о том, что способность фокусировать внимание в младенчестве предсказывает контроль поведения в детстве (Kochanska et al., 2000), а у взрослых уровень произвольного внимания непосредственно коррелирует с «Сознательностью» (Rothbart et al., 2000).

Для проверки данной гипотезы в серии исследований нами была использована психобиологическая модель индивидуальности Р. Клонингера (Cloninger et al., 2004). Р. Клонингер различает в структуре взрослой личности четыре черты темперамента и три черты характера. К последним он относит «Самонаправленность» (self-directedness), «Сотрудничество» (cooperativeness) и «Трансцендентность Я» (self-transcendence). Лица с высокой «Самонаправлен-

ностью» описываются как ответственные, надежные, целенаправленные, конструктивные и самодостаточные. Высокие оценки по шкале «Сотрудничество» созданного Р. Клонингером «Опросника темперамента и характера» (TCI) отражают способность к эмпатии, терпимость, сострадательность, готовность оказать поддержку. Люди с высокой «Трансцендентностью Я» искренние, удовлетворенные, творческие и духовные. Таким образом, хотя модель Р. Клонингера построена на иных теоретических и эмпирических основаниях, чем модели большой пятерки личностных черт, описание свойств характера в ней сходно с такими суперфакторами личности из большой пятерки, как «Сознательность», «Согласие» и «Открытость опыту» (Vouchard, McGue, 2003). Следует отметить, что и оценки наследуемости свойств, выделяемых Р. Клонингером, близки к таковым для большой пятерки и составляют 27–45% для черт характера и 30–42% для черт темперамента (Cloninger et al., 2004).

Мы предположили, что управляющие функции будут опосредовать влияние генов MAOA и DBH на оценки «Самонаправленности» как черты, отражающей способность к саморегуляции. В работе были использованы генетические маркеры MAOA-uVNTR и DBH G444A. Последний представляет собой однонуклеотидную замену в кодирующей области гена (в экзоне 2). Маркер DBH G444A коррелирует с уровнем активности фермента в плазме крови и концентрацией его в спинномозговой жидкости (Cubells et al., 1998), причем аллель А соответствует низкой активности, а G — высокой.

Обнаружены его ассоциации с рабочей памятью (Parasuraman et al., 2005). Нами ранее выявлена связь маркера DBH G444A с избирательностью зрительного внимания (Монахов и др., 2008).

### Материал и методы

*Основная выборка.* В проведенных исследованиях использована база данных лаборатории клинической генетики НЦПЗ РАМН на здоровых лиц в возрасте от 15 до 75 лет из общей популяции, сдавших биологические образцы для выделения ДНК. Всего в серии работ, посвященных анализу взаимосвязи генов MAOA и DBH, когнитивных особенностей и личностных черт, приняли участие 613 испытуемых (средний возраст  $34 \pm 14$  лет, 366 женщин и 247 мужчин). Величина выборки для каждого этапа исследования указана в разделе «Результаты».

*Дополнительная выборка.* Для изучения влияния гена MAOA на оценки по шкалам характера TCI была использована, помимо основной, и дополнительная выборка, предоставленная кафедрой психогенетики факультета психологии МГУ. Это была гомогенная группа из 299 молодых мужчин от 16 до 26 лет (средний возраст  $19 \pm 2$  года) — курсантов высшего военного учебного заведения.

*Психологическое обследование.* Для измерения черт характера использовали русскоязычную версию TCI, состоящую из 125 вопросов. Управляющие функции оценивали с помощью трех методик: метода управляемых ассоциаций, серийного отсчитывания с переключением и модифицированного теста Мюнстер-

берга. Метод управляемых ассоциаций заключается в том, что испытуемого просят назвать как можно больше животных за 1 минуту, а затем как можно больше фруктов, также за 1 минуту. Суммарное количество слов по двум пробам служило показателем семантической вербальной беглости. Серийное отсчитывание с переключением представляло собой усложненную версию традиционной пробы на серийное вычитание от 100 по 7, которая используется для оценки внимания и рабочей памяти (Рубинштейн, 1970). В нашем эксперименте испытуемые должны были вычитать 2 и 5, начиная с 200, что значительно увеличивало нагрузку на рабочую память. При обследовании методом Мюнстерберга испытуемому предъявляли бланк с рядами букв, среди которых имелись слова. Задача испытуемого состояла в том, чтобы, просматривая бланк, называть эти слова. Вторая серия эксперимента была аналогична первой, однако, испытуемому давалась инструкция выполнить задание как можно быстрее и как можно точнее. Для мотивации испытуемому ему указывали 1–2 слова, которые он пропустил в первой серии. Показателями избирательного внимания служило количество найденных слов в каждой серии.

Выделение ДНК и генотипирование по маркерам MAOA-uVNTR и DBH A444G проводили по методикам, описанным ранее (Sabol et al., 1998; Монахов и др., 2008).

*Статистический анализ.* Поскольку ген MAOA расположен на X-хромосоме, мужчины являются носителями только одной копии гена — высокоактивной или низкоактивной.

Женщины несут два аллеля, причем могут быть гетерозиготными носителями низко- и высокоактивных аллелей. В отсутствие надежных данных об особенностях экспрессии аллелей MAOA у женщин с разными генотипами для целей настоящего исследования мы разделили всех испытуемых на носителей только низкоактивных аллелей и носителей хотя бы одного высокоактивного. Основным статистическим методом анализа взаимосвязей между генетическими маркерами, управляющими функциями и личностью, служило построение общих линейных моделей (General Linear Model, GML). Использовали программу Statistica 6.0.

### Результаты

*Влияние генов DBH и MAOA на управляющие функции.* Для получения интегрального показателя управляющих функций (УФ) использовали метод главных компонент ( $n = 329$ ). Четыре показателя когнитивных методик были предварительно стандартизованы. Анализ дал один значимый фактор (с собственным значением 2.01), объясняющий половину общей дисперсии когни-

тивных признаков (таблица 1). Все признаки вошли в него с высокой нагрузкой и с отрицательным знаком. Значения по фактору УФ коррелировали с возрастом ( $r = 0.16$ ,  $p = 0.005$ ,  $n = 210$ ), а из черт характера — со шкалой «Сотрудничество» ( $r = -0.24$ ,  $p < 0.000$ ,  $n = 329$ ).

GML-анализ, в котором независимыми переменными служили возраст испытуемых, генотипы DBH и MAOA и их взаимодействие, а зависимой значения по фактору УФ, выявил значимый главный эффект гена DBH ( $F = 4.84$ ,  $p = 0.009$ ,  $n = 264$ ). Post hoc анализ с поправкой Бонферрони на множественные сравнения показал, что гомозиготы GG имели наихудшие оценки по данному фактору и значимо отличались от гомозигот AA ( $p = 0.006$ ) и на уровне тенденции от гетерозигот AG ( $p = 0.061$ ) (таблица 2).

*Влияние генов и управляющих функций на личность.* GML-анализ эффектов генов и их взаимодействия при контроле возраста на три шкалы характера TCI выявил тенденцию к влиянию гена MAOA на личность ( $F = 2.43$ ,  $p = 0.067$ ,  $n = 202$ ). Унивариантный анализ показал, что эффект гена MAOA был значим для

Таблица 1

Характеристики фактора «Управляющие функции»

| Признаки  | Нагрузка на первую главную компоненту |
|---|---------------------------------------|
| Количество найденных слов в 1 серии теста Мюнстерберга  | -0.72                                 |
| Количество найденных слов во 2 серии теста Мюнстерберга | -0.80                                 |
| Продуктивность серийного отсчитывания                   | -0.61                                 |
| Вербальная беглость                                     | -0.69                                 |
| Доля дисперсии  | 0.50                                  |

Таблица 2

## Значения психологических признаков в зависимости от генотипа по маркеру DBH G444A

| Признак                   | Генотип по маркеру DBH G444A |                      |                     |
|---------------------------|------------------------------|----------------------|---------------------|
|                           | AA                           | AG                   | GG                  |
| «Управляющие функции»*    | -0.26±1.05 (n = 70)          | -0.08±1.04 (n = 124) | 0.26±0.83 (n = 70)  |
| ТСИ «Самонаправленность»  | 14.96±5.16 (n = 51)          | 15.32±4.74 (n = 94)  | 14.49±4.42 (n = 57) |
| ТСИ «Сотрудничество»      | 19.75±3.84 (n = 51)          | 19.68±3.54 (n = 94)  | 18.68±3.98 (n = 57) |
| ТСИ «Трансцендентность Я» | 5.92±3.53 (n = 51)           | 5.83±3.70 (n = 94)   | 5.23±3.01 (n = 57)  |

\* – различия между группами значимы (более подробно см. в тексте)

Таблица 3

## Значения психологических признаков в зависимости от генотипа по маркеру MAOA u-VNTR

| Признак                    | Генотип по маркеру MAOA u-VNTR |                      |
|----------------------------|--------------------------------|----------------------|
|                            | LL                             | H                    |
| «Управляющие функции»      | -0.17±1.10 (n = 40)            | -0.29±0.92 (n = 117) |
| ТСИ «Самонаправленность»   | 15.17±5.89 (n = 52)            | 14.93±4.31 (n = 150) |
| ТСИ «Сотрудничество»*      | 18.48±4.69 (n = 52)            | 19.74±3.33 (n = 150) |
| ТСИ «Трансцендентность Я»* | 4.67±3.31 (n = 52)             | 6.03±3.46 (n = 150)  |

\* – различия между группами значимы (более подробно см. в тексте); L – низкоактивный аллель, H – высокоактивный

шкал «Сотрудничество» ( $F = 3.97$ ,  $p = 0.048$ ) и «Трансцендентность Я» ( $F = 3.92$ ,  $p = 0.049$ ). У носителей высокоактивного аллеля оценки по обеим шкалам были выше, чем у лиц с низкоактивными аллелями (см. таблицу 3).

Для дальнейшего анализа испытуемых разделили на две группы соответственно уровню их управляющих функций. Испытуемые с показателем УФ ниже среднего вошли в группу 1, а выше – в группу 2. Проведенный анализ, в котором незави-

симыми переменными служили генотипы MAOA и группа по фактору УФ, а также возраст испытуемых, а зависимыми значения трех шкал характера ТСИ, выявил главный эффект MAOA ( $F = 5.75$ ,  $p = 0.001$ ,  $n = 114$ ). Дальнейший унивариантный анализ показал, что эта закономерность действительно для черты «Сотрудничество» ( $F = 10.26$ ,  $p = 0.002$ ). Кроме того, для этой черты обнаружился значимый эффект взаимодействия между УФ и MAOA ( $F = 4.14$ ,  $p = 0.044$ ) и тенденция к влиянию

УФ ( $F = 2.83, p = 0.095$ ). Модель полностью объясняла 10% вариативности данной черты. Выделялась группа с низкими показателями управляющих функций и низкоактивными аллелями гена MAOA (рисунок 1). У нее были снижены относительно прочих групп оценки по шкале «Сотрудничество», причем относительно групп с высокоактивным аллелем MAOA достоверно (при низких УФ:  $p = 0.002$ ; при высоких УФ:  $p = 0.003$ ). Аналогичный анализ DBH G444A не обнаружил значимого эффекта этого гена или его взаимодействия с УФ на черты характера.

Мы также попытались выявить влияние пола испытуемых на обнаруженные закономерности. Поскольку после введения фактора пола в число независимых переменных сравниваемые группы оказались малы, эти результаты можно рассматривать

лишь как предварительные. Оказалось, что эффект взаимодействия УФ с генотипом на оценки по шкале «Сотрудничество» наблюдается только в подгруппе мужчин (рисунок 2). Мужчины с низкоактивным аллелем MAOA и низким значением фактора УФ имели и самые низкие оценки по шкале «Сотрудничество», отличаясь от других подгрупп мужчин на уровне  $p$  от 0.062 до 0.003.

*Возрастные особенности влияния MAOA на личность.* Данные о влиянии гена MAOA на характер были проверены далее с помощью дополнительной выборки, т. е. в гомогенной группе молодых мужчин-курсантов. Проведенный анализ не обнаружил влияния эффекта MAOA на черты характера. Расширенный анализ шкал опросника и сравнение основной и дополнительной выборки показали, что в группе курсантов ген

Рисунок 1

**Зависимость оценок по шкале «Сотрудничество» от показателя управляющих функций в группах носителей высоко- и низкоактивных аллелей MAOA**

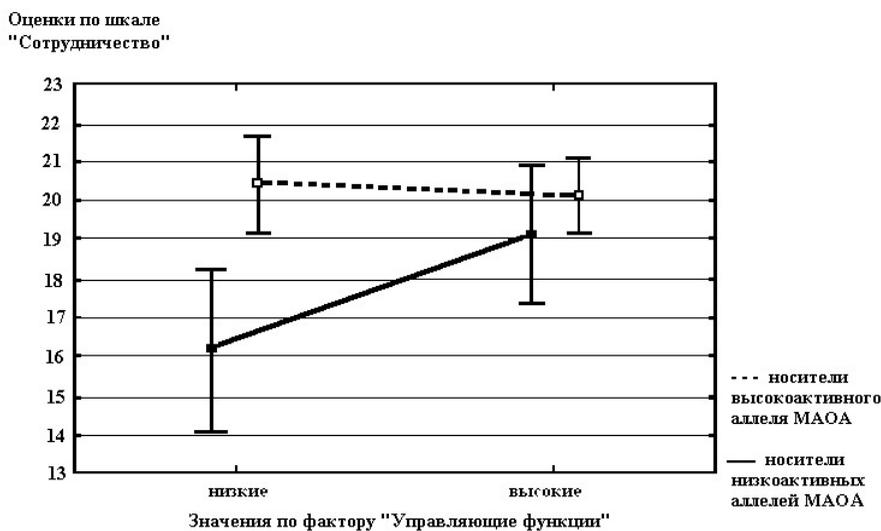
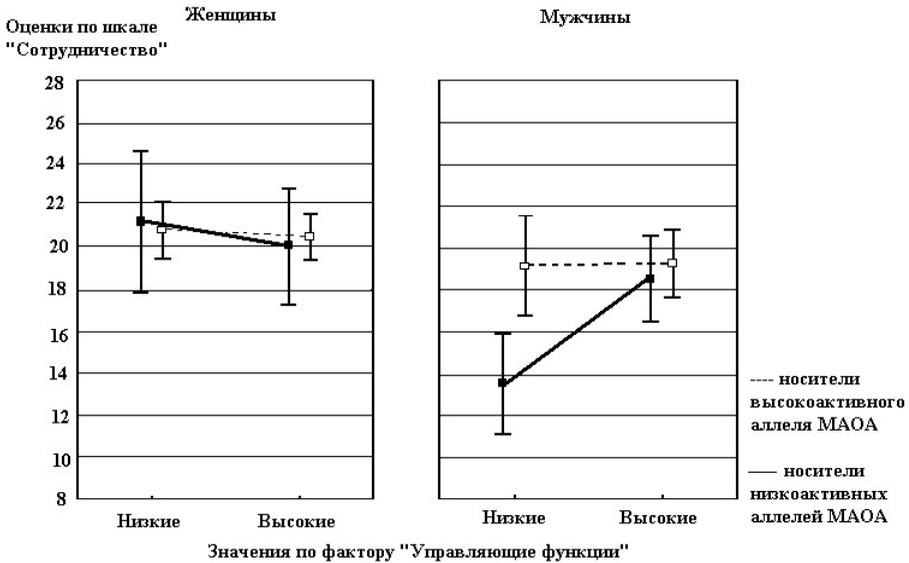


Рисунок 2

**Зависимость оценок по шкале «Сотрудничество» от показателя управляющих функций и пола в группах носителей высоко- и низкоактивных аллелей МАОА**



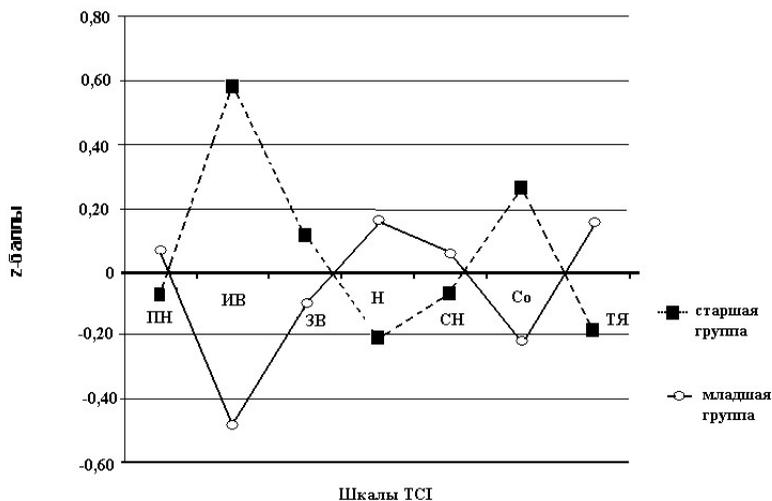
значимо влиял на оценки по шкале темперамента «Настойчивость» ( $F = 10.15, p = 0.016$ ). В основной группе связи гена с чертами темперамента не было. Нужно отметить, что основная и дополнительная выборки значимо различались как по возрасту, так и по большинству шкал ТСИ (за исключением «Поиска новизны» и «Самонаправленности») (рисунок 3). GML-анализ влияния МАОА на «Настойчивость» и «Сотрудничество» показал, что для «Настойчивости» имел место главный эффект генотипа ( $F = 5.87, p = 0.016$ ), а для «Сотрудничества» — взаимодействие генотипа и группы ( $F = 4.53, p = 0.034$ ). По шкале «Сотрудничество» максимальные оценки были у основной (старшей) группы с высокоактивным аллелем, которая значи-

мо отличалась от курсантов с низко- и высокоактивными аллелями МАОА ( $p < 0.000$ ).

### Обсуждение

Полученные данные свидетельствуют о влиянии генетических особенностей фермента МАОА на оценки по шкале «Сотрудничество», а не «Самонаправленность», как мы предполагали. Кроме того, они указывают, что эффект влияния гена МАОА на личность не опосредован управляющими функциями, а транслируется через иные психические процессы. При этом управляющие функции модулируют влияние данного гена на личность. В отличие от гена МАОА ген DBH не влиял на личностные особенности, но отвечал

## Усредненные профили индивидуальности по тесту ТСИ в молодой и старшей группах



*Примечание.* Шкалы: ПН — «Поиск новизны», ИВ — «Избегание вреда», ЗВ — «Зависимость от вознаграждения», Н — «Настойчивость», СН — «Самонаправленность», Со — «Сотрудничество», ТЯ — «Трансцендентность Я»

за часть генетической вариативности управляющих функций. Таким образом, оказалось, что, несмотря на вовлеченность обоих генов в метаболизм моноаминов, они связаны с различными аспектами индивидуальности.

Данные об ассоциации гена MAOA с «Сотрудничеством», хотя и противоречат нашей исходной гипотезе, хорошо согласуются с представлениями о вкладе MAOA в формирование асоциальной личности. Эта шкала отражает особенности межличностного взаимодействия, и экспериментальные данные свидетельствуют о снижении «Сотрудничества» у преступников с психопатическими особенностями (Mokros et al., 2008). Полученные нами результаты подтверждают, что высокоак-

тивный аллель MAOA является генетическим фактором, способствующим формированию личности с выраженными просоциальными наклонностями, а низкоактивный повышает чувствительность к неблагоприятным факторам среды, ведущим к развитию асоциальных черт. Поскольку, согласно результатам работы, влияние гена MAOA на характер не опосредствовано процессами, вовлеченными в когнитивный контроль, оно, возможно, осуществляется через особенности эмоционального реагирования. Это, в свою очередь, может быть обусловлено участием MAOA в обмене серотонина, который обычно связывают не только с импульсивностью и агрессией (Coccaro et al., 1989), но также с тревогой и межличностной чувствительностью

как способом интеграции в социум (Lesch, Moessner, 1998). В пользу этого предположения свидетельствуют результаты последних исследований. Так, показано, что носительство низкоактивных аллелей MAOA коррелирует с чертой «межличностная гиперчувствительность», отражающей постоянные сомнения в себе, ощущение, что окружающие недоброжелательны и т. п. Причем последняя, вместе с гиперактивацией дорсальных отделов передней поясной коры в ситуации, моделирующей социальное отвержение, опосредует влияние гена MAOA на агрессивность (Eisenberger et al., 2007). Кроме того, носительство низкоактивных аллелей ассоциировано с нарушением обработки информации о негативных эмоциях по данным исследований методом вызванных потенциалов (Williams et al., 2009), связано с резким возрастанием агрессивности при усилении средовой провокации (в игровой ситуации, в которой испытуемый мог наказать оппонента за «воровство») (McDermott et al., 2009), и ведет к более быстрому истощению гипоталамо-гипофизарно-адреналовой оси в условиях хронического стресса (Brummett et al., 2008).

Наши данные указывают также на то, что развитые управляющие функции способствуют формированию сотрудничества у индивидов, генетические особенности фермента MAOA которых не предрасполагают к просоциальному поведению. Таким образом, низкоактивные аллели обеспечивают более высокую чувствительность индивидов не только к травмирующим, но и к протективным факторам. Аналогичный вывод

сделали Е. Киннали с соавт. (Kin-nally et al., 2009), показавшие, что родительская забота может смягчать агрессивность у носителей низкоактивных аллелей MAOA, хотя не влияет на эту черту в группе гомозигот по высокоактивным аллелям.

Обращают на себя внимание возрастные и половые аспекты связи генетических особенностей MAOA с личностными характеристиками. Результаты исследования дополнительной выборки показали, что в молодом возрасте, во время интенсивного формирования личности, влияние этого гена проявляется в вариативности черты темперамента «Настойчивость». Ранее при исследовании большой когорты японцев (n = 558) также была найдена связь между носительством высокоактивных аллелей MAOA с высокими оценками по шкале «Настойчивость», но только у женщин (Tsuchimine et al., 2008). В модели Р. Клонингера лица с высокой «Настойчивостью» описываются как амбициозные, упорные люди, которые воспринимают периодически возникающие препятствия как личный вызов, удваивая усилия для достижения цели. Высокая «Настойчивость» представляется оптимальной жизненной стратегией в тех случаях, когда вознаграждение не гарантировано, а достается лишь периодически, поскольку способствует закреплению форм поведения, которые когда-либо ранее поощрялись. Первоначально «Настойчивость» входила в шкалу темперамента «Зависимость от вознаграждения», отражающую такие аспекты общительности, как чувствительность, теплота и зависимость от поддержки окружающих. Позже

на основе эмпирических, в том числе психогенетических данных, она была признана самостоятельным свойством темперамента (Cloninger et al., 2004). Выявленный нами переход от ассоциаций гена MAOA с «Настойчивостью» в молодом возрасте к его корреляциям с «Сотрудничеством» в более зрелом позволяет предположить, что одним из важных психологических механизмов, опосредующих влияние гена MAOA на просоциальное поведение, является склонность к закреплению социально-вознаграждаемых форм поведения, а не социальная чувствительность или эмоциональная зависимость, входящие в черту «Зависимость от вознаграждения».

Что касается половых различий, то следует отметить, что генотип-средовое взаимодействие для MAOA обнаруживалось чаще для мужчин (например, Caspi et al., 2002; Frazzetto et al., 2007; Widom, Brzustowicz, 2006; Nilsson et al., 2005). В то же время непосредственный эффект гена на агрессивность был найден в некоторых смешанных по полу выборках и у женщин (Prom-Wormley et al., 2009). Полученные нами данные вполне укладываются в эти тенденции, свидетельствующие о более высокой «чувствительности» мужчин к широкому кругу факторов, влияющих на формирование агрессивности.

В отличие от полиморфизма гена MAOA полиморфизм гена DBH не влиял на свойства характера, но вносил вклад в вариативность управляющих функций. Различия в действии этих двух генов могут быть связаны с их специфической ролью в обмене моноаминов и опосредованы

разными отделами префронтальной коры: дорсолатеральными, отвечающими за управляющие функции, и вентромедиальным и орбитофронтальными, вовлеченными в регуляцию импульсивного поведения и обработку социоземotionalных сигналов. Так, на животных моделях показано, что «выключение» гена MAOA ведет к росту оборота серотонина и снижению норадреналина, в то время как «выключение» гена DBH связано с интенсификацией норадреналиновой трансмиссии (Viggino et al., 2004). Известно, что норадреналиновая система связана с вниманием. Манипуляции с ней влияют на устойчивость зрительного внимания в условиях помех и в ситуациях с низкой предсказуемостью у крыс (Dalley et al., 2001). У человека норадреналиновая нейромодуляция коррелирует с показателями рабочей памяти (Ramos et al., 2007) и избирательного внимания (De Martino et al., 2008). Данные изучения генетических маркеров, расположенных в локусе DBH, непосредственно указывают на связь этого гена с особенностями произвольного внимания (Greene et al., 2009; Bellgrove et al., 2006). Наши результаты также свидетельствуют о вкладе гена DBH в вариативность управляющих функций и компонентов избирательного внимания в том числе. Можно предположить, что через управляющие функции ген DBH влияет и на черты личности, связанные с просоциальным поведением. Однако прямого влияния гена на личность мы не обнаружили. Возможно, это влияние очень мало, и для его выявления нужна выборка большего размера.

Интересно отметить, что хотя для оценки управляющих функций в

данной работе были использованы задачи с высокой нагрузкой на избирательное внимание и рабочую память, полученный нами интегральный когнитивный показатель коррелировал со шкалой «Сотрудничество». Этот результат противоречит гипотезе о том, что когнитивный контроль (управляющие функции) должен в первую очередь вносить вклад в контроль поведения («Самонаправленность»). Однако он согласуется с эмпирическими данными об ассоциации различных аспектов управляющих функций с рядом антисоциальных черт. Так, показано, что нарушения внимания в виде его чрезмерной сфокусированности коррелируют с социальной доминантностью и бессердечием, а нарушения рабочей памяти — с отчужденностью и цинизмом (Sadeh, Verona, 2008).

### **Заключение**

В современных молекулярно-генетических исследованиях нередко обнаруживаются связи между конкретным геном и широким спектром психологических признаков, относящихся к разным уровням индивидуальности. Обычно это объясняют тем, что существенная часть генов экспрессируется в большинстве структур мозга и может включаться в различные нейронные системы, обеспечивающие психическую деятельность. Гипотеза нашей работы заключалась в том, что влияние определенных генов на характеристики личности может быть опосредствовано их участием в формировании различий по нейрокогнитивным при-

знакам. В частности, мы предполагали, что гены, связанные с дофаминовой и норадреналиновой нейромодуляцией префронтальной коры — МАОА и DBH, могут вести к индивидуальным различиям по саморегуляции (сознательности) через влияние на управляющие функции. Данная гипотеза не подтвердилась. Однако проведенные исследования позволили установить ряд важных фактов и закономерностей. Как ранее другие авторы, мы обнаружили ассоциацию гена МАОА с чертами личности, связанными с просоциальным поведением. При этом нами было показано, что развитые управляющие функции модулируют эти отношения, способствуя формированию просоциальных черт у носителей низкоактивного (ассоциированного с агрессивностью) аллеля МАОА. Исследование возрастных аспектов связи между МАОА и характеристиками индивидуальности позволило высказать предположение о том, что одним из важных психологических механизмов, опосредующих влияние гена МАОА на сотрудничество, является склонность к закреплению социально-вознаграждаемых форм поведения. Наконец, нами было показано, что в отличие от МАОА ген DBH отвечает за часть вариативности управляющих функций. Такая специфичность взаимосвязей между каждым из генов и психологическими признаками является аргументом против развиваемой в последнее время концепции «генов-генералистов», согласно которой большинство генов, экспрессирующихся в ЦНС, участвует в модуляции каждого из когнитивных процессов (Kovas, Plomin, 2006).

## Литература

- Алфимова М.В. Генные основы темперамента // Психогенетика. Хрестоматия / Авт.-сост. М.В. Алфимова, И.В. Равич-Щербо. М.: Academia, 2006. С. 143–156.
- Анохин А.П., Веденяпин А.Б. Генетические влияния на функционирование мозга человека // Психогенетика. Хрестоматия / Авт.-сост. М.В. Алфимова, И.В. Равич-Щербо. М.: Academia, 2006. С. 113–142.
- Марютина Т.М. Промежуточные фенотипы интеллекта в контексте генетической психофизиологии // Психология. Журнал Высшей школы экономики. 2007. Т. 4. № 2. С. 22–47.
- Монахов М.В., Алфимова М.В., Голимбет В.Е., Чубабрия К.В., Карнов В.Л. Полиморфный маркер G444A гена DBH ассоциирован с избирательным вниманием у больных шизофренией и психически здоровых людей // Мед. генетика. 2008. Т. 7. № 5. С. 26–29.
- Рубинштейн С.Я. Экспериментальные методики патопсихологии. М.: Медицина, 1970.
- Alvarez J.A., Emory E. Executive Function and the Frontal Lobes: A Meta-Analytic Review // Neuropsychol. Rev. 2006. 16. 17–42.
- Barnett J.H., Scoriels L., Munafo M.R. Meta-Analysis of the Cognitive Effects of the Catechol-O-Methyltransferase Gene Val158/108Met Polymorphism // Biol. Psychiatry. 2008. 64. 137–144.
- Bellgrove M.A., Mattingley J.B., Hawi Z., Mullins C., Kirley A., Gill M., Robertson I.H. Impaired temporal resolution of visual attention and dopamine beta hydroxylase genotype in attention-deficit/hyperactivity disorder // Biol. Psychiatry. 2006. 60. 1039–1045.
- Bouchard T.J., McGue M. Genetic and Environmental Influences on Human Psychological Differences // J. Neurobiol. 2003. 54. 4–45.
- Brummett B.H., Boyle S.H., Siegler I.C., Kuhn C.M., Surwit R.S., Garrett M.E., Collins A., Ashley-Koch A., Williams R.B. HPA axis function in male caregivers: effect of the monoamine oxidase-A gene promoter (MAOA-uVNTR) // Biol. Psychol. 2008. 79. 250–255.
- Brunner H.G., Nelen M., Breakefield X.O., Ropers H.H., van Oost B.A. Abnormal behavior associated with a point mutation in the structural gene for monoamine oxidase A // Science. 1993. 262. 578–580.
- Caspi A., McClay J., Moffitt T.E., Mill J., Martin J., Craig I.W., Taylor A., Poulton R. Role of genotype in the cycle of violence in maltreated children // Science. 2002. 297. 851–854.
- Caspi A., Roberts B.W., Shiner R.L. Personality Development: Stability and Change // Annu. Rev. Psychology. 2005. 56. 453–484.
- Cerasa A., Gioia M.C., Fera F., Passamonti L., Liguori M., Lanza P., Muglia M., Mavigliano A., Quattrone A. Ventro-lateral prefrontal activity during working memory is modulated by MAO A genetic variation // Brain Res. 2008. 1201. 114–121.
- Chan R.C.K., Shum D., Touloupoulou T., Chen E.Y.H. Assessment of executive functions: Review of instruments and identification of critical issues // Arch. Clin. Neuropsychol. 2008. 23. 201–216.
- Cloninger C.R., Przybeck T.R., Svrakic D.M., Wetzel R.D. The Temperament and Character Inventory (TCI): A guide to its development and use. St. Louis, MO: Center for Psychobiology of Personality, 1994.
- Coccaro E.F., Siever L.J., Klar H.M., Maurer G., Cochrane K., Mohs R.C., Davis K.L. Serotonergic studies in affective and personality disorder: Correlates with suicidal

and impulsive aggressive behavior // Arch. Gen. Psychiatry. 1989. 46. 587–599.

*Coolidge F.L., Thede L.L., Jang K.L.* Are personality disorders psychological manifestations of executive function deficits? Bivariate heritability evidence from a twin study // Behav. Genet. 2004. 34. 75–84.

*Cubells J.F., van Kammen D.P., Kelley M.E., Anderson G.M., O'Connor D.T., Price L.H., Malison R., Rao P.A., Kobayashi K., Nagatsu T., Gelernter J.* Dopamine beta-hydroxylase: Two polymorphisms in linkage disequilibrium at the structural gene DBH associate with biochemical phenotypic variation // Hum. Genet. 1998. 102. 533–540.

*Dalley J.W., McGaughy J., O'Connell M.T., Cardinal R.N., Levita L., Robbins T.W.* Distinct changes in cortical acetylcholine and noradrenaline efflux during contingent and noncontingent performance of a visual attentional task // J. Neurosci. 2001. 21. 4908–4914.

*De Martino B., Strange B.A., Dolan R.J.* Noradrenergic neuromodulation of human attention for emotional and neutral stimuli // Psychopharmacology (Berl). 2008. 197. 127–136.

*Dolan S.L., Bechara A., Nathan P.E.* Executive dysfunction as a risk marker for substance abuse: the role of impulsive personality traits // Behav. Sci. Law. 2008. 26. 799–822.

*Eisenberger N., Way B.M., Taylor S.E., Welch W.T., Lieberman M.D.* Understanding Genetic Risk for Aggression: Clues from the Brain's Response to Social Exclusion // Biol. Psychiatry. 2007. 61. 1100–1108.

*Frazzetto G., Di Lorenzo G., Carola V., Proietti L., Sokolowska E., Siracusano A., Gross C., Troisi A.* Early Trauma and Increased Risk for Physical Aggression during Adulthood: The Moderating Role of MAOA Genotype // PLoS ONE. 2007. 2. e486.

*Fan J., Wu Y., Fossella J.A., Posner M.I.* Assessing the heritability of attentional

networks // BMC Neuroscience. 2001. 2. 14–18.

*Fossella J., Sommer T., Fan J., Wu Y., Swanson J.M., Pfaff D.W., Posner M.I.* Assessing the molecular genetics of attention networks // BMC Neuroscience. 2002. 3. 14–19.

*Friedman N., Miyake A., Young S., De-Fries J., Corley R., Hewitt J.* Individual Differences in Executive Functions Are Almost Entirely Genetic in Origin // J. Exp. Psychol. Gen. 2008. 137. 201–225.

*Gottesman I.I., Gould T.D.* The endophenotype concept in psychiatry: etymology and strategic intentions // Am. J. Psychiatry. 2003. 160. 636–646.

*Greene C.M., Bellgrove M.A., Gill M., Robertson I.H.* Noradrenergic genotype predicts lapses in sustained attention // Neuropsychologia. 2009. 2. 591–594.

*Hess C., Reif A., Strobel A., Boreatti-Hummer A., Heine M., Lesch K.P., Jacob C.P.* A functional dopamine-beta-hydroxylase gene promoter polymorphism is associated with impulsive personality styles, but not with affective disorders // J. Neural. Transm. 2009. 116. 121–130.

*Kieling C., Genro J.P., Hutz M.H., Rohde L.A.* The -1021 C/T DBH polymorphism is associated with neuropsychological performance among children and adolescents with ADHD // Am. J. Med. Genet. B Neuropsychiatr. Genet. 2008. 147B. 485–490.

*Kinnally E.L., Huang Y.Y., Haverly R., Burke A.K., Galfalvy H., Brent D.P., Oquendo M.A., Mann J.J.* Parental care moderates the influence of MAOA-uVNTR genotype and childhood stressors on trait impulsivity and aggression in adult women // Psychiatr. Genet. 2009. 19. 126–133.

*Kochanska G., Murray K.T., Harlan E.T.* Effortful control in early childhood: continuity and change, antecedents, and implications for social development // Dev. Psychol. 2000. 36. 220–232.

*Kovas Y., Plomin R.* Generalist genes: implications for the cognitive sciences // *Trends Cogn. Sci.* 2006. 10. 198–203.

*Lesch K.P., Moessner R.* Genetically driven variation in serotonin uptake: is there a link to affective spectrum, neurodevelopmental, and neurodegenerative disorders? // *Biol. Psychiatry.* 1998. 44. 179–192.

*McDermott R., Tingley D., Cowden J., Frazzetto G., Johnson D.D.* Monoamine oxidase A gene (MAOA) predicts behavioral aggression following provocation // *Proc. Natl. Acad. Sci. USA.* 2009. 106. 2118–2123.

*Mokros A., Menner B., Eisenbarth H., Alpers G.W., Lange K.W., Osterheider M.* Diminished cooperativeness of psychopaths in a prisoner's dilemma game yields higher rewards // *J. Abnorm. Psychol.* 2008. 117. 406–413.

*Nilsson K.W., Sjoberg R.L., Damberg M., Leppert J., Ohrvik J., Alm P.O., Lindstrom L., Orelund L.* Role of monoamine oxidase A genotype and psychosocial factors in male adolescent criminal activity // *Biol. Psychiatry.* 2005. 59. 121–127.

*Parasuraman R., Greenwood P.M., Kumar R., Fossella J.* Beyond heritability: neurotransmitter genes differentially modulate visuospatial attention and working memory // *Psychol. Sci.* 2005. 16. 200–207.

*Passamonti L., Fera F., Magariello A., Cerasa A., Gioia M.C., Muglia M., Nicoletti G., Gallo O., Provinciali L., Quattrone A.* Monoamine oxidase-a genetic variations influence brain activity associated with inhibitory control: new insight into the neural correlates of impulsivity // *Biol. Psychiatry.* 2006. 59. 334–340.

*Posner M.I., Rothbart M.K.* Developing mechanisms of self-regulation // *Dev. Psychopathol.* 2000. 12. 427–441.

*Prom-Wormley E.C., Eaves L.J., Foley D.L., Gardner C.O., Archer K.J., Wormley B.K., Maes H.H., Riley B.P., Silberg J.L.* Monoa-

mine oxidase A and childhood adversity as risk factors for conduct disorder in females // *Psychol. Med.* 2009. 39. 579–590.

*Ramos B.P., Arnsten A.F.* Adrenergic pharmacology and cognition: focus on the prefrontal cortex // *Pharmacol. Ther.* 2007. 113. 523–536.

*Rothbart M.K., Ahadi S.A., Evans D.E.* Temperament and personality: origins and outcomes // *J. Personal. Soc. Psychol.* 2000. 78. 122–135.

*Sabol S.Z., Hu S., Hamer D.* A functional polymorphism in the monoamine oxidase A gene promoter // *Hum. Genet.* 1998. 103. 273–279.

*Sadeh N., Verona E.* Psychopathic Personality Traits Associated With Abnormal Selective Attention and Impaired Cognitive Control // *Neuropsychology.* 2008. 22. 669–680.

*Stevens M.C., Kaplan R.F., Hesselbrock V.M.* Executive-cognitive functioning in the development of antisocial personality disorder // *Addictive behaviors.* 2003. 28. 285–300.

*Tsuchimine S., Yasui-Furukori N., Kaneda A., Saito M., Nakagami T., Sato K., Kaneko S.* Association between monoamine oxidase A (MAOA) and personality traits in Japanese individuals // *Prog. Neuropsychopharmacol. Biol. Psychiatry.* 2008. 32. 1932–1935.

*Viggiano D., Ruocco L.A., Arcieri S., Saldile A.G.* Involvement of norepinephrine in the control of activity and attentive processes in animal models of attention deficit hyperactivity disorder // *Neural. Plast.* 2004. 11. 133–149.

*Weder N., Yang B.Z., Douglas-Palumberi H., Massey J., Krystal J.H., Gelernter J., Kaufman J.* MAOA genotype, maltreatment, and aggressive behavior: the changing impact of genotype at varying levels of trauma // *Biol. Psychiatry.* 2009. 65. 417–424.

*Widom S.C., Brzustowicz L.M.* MAOA and the «Cycle of Violence»: Childhood Abuse and Neglect, MAOA Genotype, and

Risk for Violent and Antisocial Behavior // Biol. Psychiatry. 2006. 60. 684–689.

*Williams L.M., Gatt J.M., Kuan S.A., Dobson-Stone C., Palmer D.M., Paul R.H., Song L., Costa P.T., Schofield P.R., Gordon E.* A Polymorphism of the MAOA Gene is Associated with Emotional Brain Markers and Personality Traits on an Antisocial In-

dex // Neuropsychopharmacology. 2009. 34. 1797–1809.

*Yuc Y.W., Tsaia S.J., Honga C.J., Chend M.C., Yange C.W., Chen T.J.* Association Study of a Functional MAOA-uVNTR Gene Polymorphism and Cognitive Function in Healthy Females // Neuropsychobiology. 2005. 52. 77–82.