

А.Г. Карпова, А.Н. Савостьянов, Д.В. Базовкина,
С.С. Таможников, А.Е. Сапрыгин, Е.А. Прошина,
Н.В. Борисова, Л.И. Афтанас

АЛЛЕЛЬНЫЕ ПОЛИМОРФИЗМЫ ТРАНСПОРТЕРА СЕРОТОНИНА КАК ФАКТОР ФОРМИРОВАНИЯ КОГНИТИВНОГО КОНТРОЛЯ НАД ПОВЕДЕНИЕМ У ЯКУТОВ

УДК 575.1; 612.8; 159.923

В работе проведено сравнение эффектов аллельных полиморфизмов транспортера серотонина (*5-HTT*) на поведенческие реакции и ЭЭГ-ответы при выполнении заданий в парадигме стоп-сигнал (ССП) у якутов и русских. Выявлено, что в якутской популяции вероятность встречаемости S- аллеля гена *5-HTT* существенно выше, чем в русской популяции. На поведенческих реакциях в ССП генотип SS был ассоциирован с более высокими показателями моторного контроля в сравнении с LL генотипом. На ЭЭГ люди с генотипом SS показали укороченные во времени реакции в диапазоне альфа-ритма в сравнении с носителями генотипа LL. Предполагается, что генотип SS дает преимущества при адаптации к средовым условиям, связанным с необходимостью принимать решения при дефиците времени, но может оказаться неблагоприятным фактором в условиях, требующих длительной концентрации внимания на выполняемой задаче.

Ключевые слова: транспортер серотонина, когнитивный контроль, ЭЭГ, межэтнические сравнения.

The effects of allelic polymorphisms of serotonin transporter (*5-HTT*) on behavioral reactions and EEG-responses in the stop-signal paradigm (SSP) were compared in the Russian and Yakut participants. It was revealed that the frequency of occurrence of the S-allele of the *5-HTT* gene in the Yakuts was significantly higher (73%), than that in the Russians (39%). In the behavioral SSP measures, the SS genotype was associated with the higher indexes of the motor control in comparison with LL genotype. In EEG responses, the people with SS genotype showed shorter reactions in alpha frequency band in comparison with the people with LL genotype. Hypothetically, the genotype of SS gives the advantages for adaptation to environmental conditions, connected with a need to make decisions under a time deficiency, however it could be a disadvantage factor in the conditions demanding long concentration of attention during task execution.

Keywords: serotonin transporter (*5-HTT*), behavioral cognitive control, EEG, interethnic comparison.

Введение. Когнитивный контроль над поведением – это совокупность процессов в головном мозге человека, обеспечивающая эффективное достижение поставленных целей и адаптацию к изменчивым условиям внешней среды [11]. В современной нейронауке сложились представления [8, 9], что контроль над поведением формируется как баланс двух противостоящих друг другу механизмов – активации движений, направленных на достижение цели (активационный контроль), и подавления движений, мешающих

достижению целей (тормозный контроль) [1]. Парадигма «стоп-сигнал» (ССП) – это экспериментальный метод, специально предложенный для тестирования баланса активационного и тормозного контроля в норме и при различного вида неврологических или психиатрических патологиях [5]. ССП – эксперимент тестирует двигательную реакцию испытуемых на серию быстро появляющихся и исчезающих стимулов. Испытуемый должен с высокой скоростью нажимать на одну из двух кнопок после появления разных целевых сигналов. В некоторых случаях испытуемый должен подавить уже начатое движение, если после целевого сигнала появляется запрещающий сигнал. Методика ССП широко применяется для тестирования пациентов с разного рода поведенческими патологиями, включая синдром Паркинсона, синдром детской гиперактивности, импульсивный синдром и т.д.

Нейрофизиологические исследования при помощи ЭЭГ и фМРТ показали, что активация движений связана с включением восходящих процессов, возникающих в париетальной коре, а подавление движений ассоциировано с нисходящими процессами, возникающими в средней лобной коре [8]. На ЭЭГ активационный контроль отражен в динамике альфа-бета ритма, тогда как тормозный контроль связан с из-

менениями в дельта-тета ритме. Также показатели ЭЭГ и фМРТ в условиях ССП имеют большую межиндивидуальную вариативность, зависящую от возраста, уровня тревожности и генетических особенностей здоровых испытуемых [7, 9].

Транспортер серотонина (*5-HTT*) – это белок, осуществляющий обратный захват медиатора в синаптической щели. В настоящее время у человека и животных выделено несколько генетически определяемых модификаций этого белка. Одним из аллельных полиморфизмов транспортера серотонина является *5-HTTLPR* на генетическом участке *SLC6A4*. У человека этот ген существует в двух вариантах: длинный (long, L-аллель) и короткий (short, S-аллель). Соответственно, каждый человек может иметь один из трех генотипов – LL, LS или SS [4]. Дополнительно, аллель L может быть либо активным (La), либо пассивным (Lg). В 90-е гг. прошлого века были проведены многочисленные исследования на животных и клинических пациентах, показавшие увеличение риска развития ряда аффективных патологий, включающих тревожное расстройство, депрессию, алкоголизм и склонность к суициду, у носителей генотипа SS [3, 4]. Возникло предположение, что генетический анализ этого полиморфизма может быть ис-

КАРПОВА Александра Георгиевна – аспирант Медицинского института СВФУ им. М.К. Аммосова, karpova74@list.ru; НИИ физиологии и фундаментальной медицины; **САВОСТЬЯНОВ Александр Николаевич** – к.б.н., д.филос.н., доцент, вед.н.с. С.н.с. Института цитологии и генетики СО РАН, проф. НГУ, Alexander.Savostyanov@gmail.com; **ТАМОЖНИКОВ Сергей Сергеевич** – н.с., s.tam@physiol.ru; **САПРЫГИН Александр Евгеньевич** – аспирант, saprygin@mail.ru; **ПРОШИНА Екатерина Александровна** – аспирант, proshinaea@physiol.ru; **АФТАНАС Любомир Иванович** – акад. РАН, д.м.н., проф., директор; **БАЗОВКИНА Дарья Владимировна** – к.б.н., с.н.с. Института цитологии и генетики СО РАН, daryabazovkina@gmail.com; **БОРИСОВА Наталья Владимировна** – д.м.н., проф. МИ СВФУ им. М.К. Аммосова.

пользован в превентивной диагностике психических болезней, связанных с нарушением самоконтроля поведения. Однако дальнейшие исследования породили сомнения в эффективности такого подхода. В частности, было выявлено, что полиморфизм 5-HTTLPR может иметь противоположный эффект на риск развития психических нарушений у представителей европеоидных и монголоидных этнических групп. В нескольких независимых исследованиях показано, что аллель S редко встречается в популяциях коренных жителей Западной Европы и ассоциирован у них с высоким риском развития аффективных патологий. Наоборот, этот аллель широко распространен в азиатских популяциях, включая японцев, корейцев, монголов и тувинцев. Причем в этих группах он связан с низким риском развития психических заболеваний [6, 10]. Таким образом, для одного и того же психического расстройства один и тот же генотип может оказаться как фактором, повышающим риск психического заболевания, так и фактором, снижающим риск этого заболевания. К настоящему моменту неясно, из-за чего происходит такая «инвертация» эффекта генотипа в разных сообществах. Связана ли она с климатическими условиями жизни, особенностями воспитания, экономическими факторами или с чем-то еще?

Цель исследования. Во-первых, определить, влияют ли генетические различия в структуре транспортера серотонина на поведение и мозговую активность в условиях экспериментально индуцированной нагрузки на систему когнитивного контроля над поведением. Во-вторых, сравнить эффекты аллельного полиморфизма 5-HTTLPR в двух группах здоровых людей, различающихся одновременно по своей этнической принадлежности и по региону проживания.

Материалы и методы. В исследовании участвовало 78 молодых, здоровых якутских студентов Медицинского факультета СВФУ им. М.К. Аммосова (средний возраст $20,1 \pm 2,3$ года, 30 мужчин и 48 женщин), постоянно проживающих в г. Якутске, и 82 русских студента НГУ (средний возраст $22,1 \pm 3,4$ года, 31 мужчина и 51 женщина), постоянно проживающих в г. Новосибирске. Перед началом обследования все испытуемые давали письменное согласие на участие в экспериментах и заполняли анкеты на наличие у них психических или неврологических нарушений и употребление психоактивных веществ или психотропных меди-

цинских препаратов. Люди с наличием таких заболеваний или употреблявшие психотропные препараты из исследования исключались. Кроме того, все испытуемые проходили тестирование на уровень общего и эмоционального интеллекта. Выборки испытуемых были выровнены по этим показателям. Протокол эксперимента был одобрен этическим комитетом НИИ физиологии и фундаментальной медицины в соответствии с Хельсинской декларацией биомедицинских исследований.

У всех испытуемых были взяты пробы крови или буккального эпителия для определения генетических полиморфизмов 5-HTTLPR. Генетический анализ был выполнен на базе ИЦиГ СО РАН согласно методике, описанной в статье [10].

Для ЭЭГ эксперимента использовалась версия ССП, предложенная Савостьяновым А.Н. с соавторами [9]. Испытуемые играли в компьютерную игру «Охота». На экране компьютера появлялись изображения либо танка, либо оленя. Всего каждому испытуемому было предъявлено 130 изображений с межстимульным интервалом в промежутке от 3 до 7 с. Каждое изображение демонстрировалось в течение 750 мс. За это время испытуемый должен был успеть опознать изображение, выбрать оружие (лук для оленя или противотанковое ружье для танка) и нажать одну из двух кнопок, соответствующую нужному оружию. Если участник успевал правильно выбрать оружие до того, как изображение исчезнет, ему прибавлялось одно очко к игровому счету. Если оружие выбиралось неправильно, или если выбор затягивался дольше, чем на 750 мс, очко из счета вычиталось. В 35 случаях после появления целевого стимула появлялся стоп-сигнал (красный квадрат в центре экрана с надписью «STOP»). Таким образом, для каждого испытуемого создавалось два экспериментальных условия: «Go» – необходимость быстро реагировать на сигнал и «Stop» – необходимость быстро прекращать уже начатое движение.

Временной интервал между появлением целевого стимула и появлением стоп-сигнала рассчитывался индивидуально. Для этого в первых 30 предъявлениях целевого сигнала, сделанных без стоп-сигнала, определялось среднее время реакции. Задержки между целевым стимулом и стоп-сигналом вычислялись в равной пропорции как 10%, 25; 30 и 50% от среднего времени реакции. Соответственно, для успешного выполнения игры испытуемые

должны были выровнять баланс в скорости своих ответов. Они не должны были реагировать на стимул слишком быстро, т.к. это увеличивало риск нажатий после стоп-сигнала, и слишком медленно, т.к. это увеличивало риск пропущенных нажатий. Успех в игре требовал сложного, сбалансированного контроля над своим поведением с учетом сразу нескольких факторов.

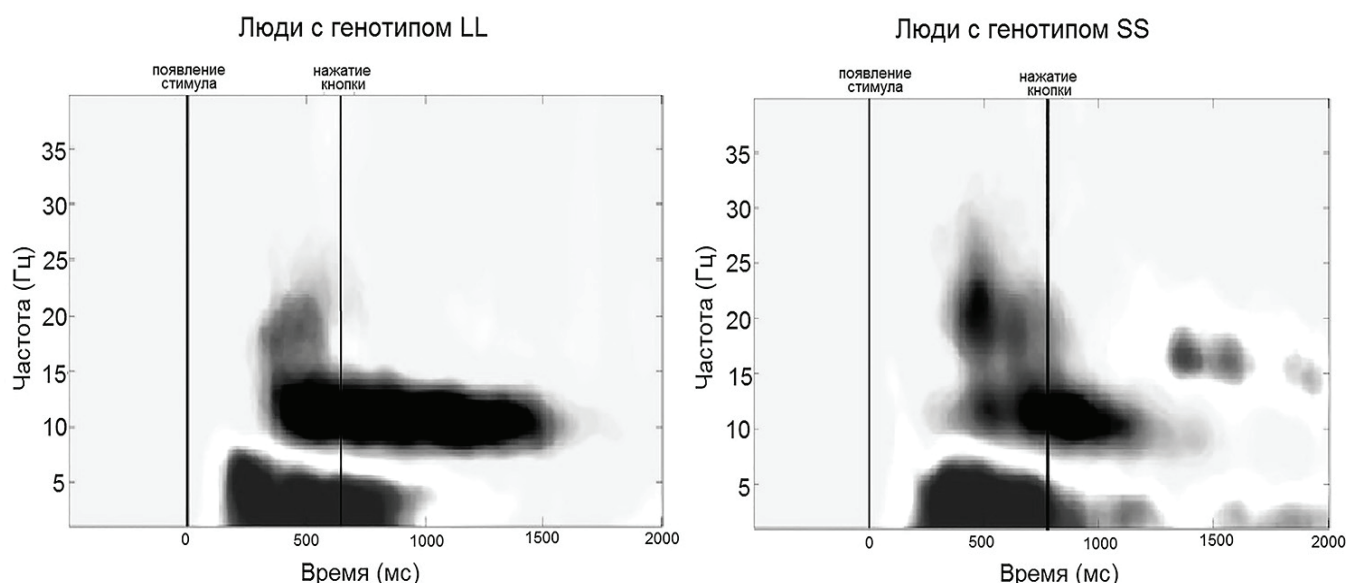
При анализе поведенческих показателей определялось среднее время правильных реакций в условии «Go», процент пропущенных нажатий, процент правильно и неправильно выбранного оружия, процент корректных торможений после появления Стоп-сигнала, количество нажатий до появления стоп-сигнала и количество нажатий после появления стоп-сигнала.

ЭЭГ с расстановкой меток событий регистрировалось у всех испытуемых при выполнении заданий ССП. Для регистрации ЭЭГ использовался усилитель биопотенциалов фирмы Brain Products, Германия, с полосой пропускания от 0,1 до 100 Гц, частотой дискретизации 1000 Гц. У русских испытуемых запись осуществлялась при помощи 128 каналов, расположенных по схеме 10-5% с референтом Cz и заземляющим электродом AFz. У якутских испытуемых регистрация была сделана при помощи 64 каналов, расположенных по схеме 10-10%.

Обработка ЭЭГ сигналов производилась при помощи программы EEGLab_toolbox [https://sccn.ucsd.edu/eeglab/index.php]. В ходе предварительной обработки данных ЭЭГ фильтровалось в диапазоне от 1 до 40 Гц. Глазные и моторные артефакты удалялись при помощи анализа независимых компонент (ICA, [2]). Для анализа мозговой активности, связанной с выполнением заданий и для определения генетических эффектов, применялась оценка связанных с событием спектральных пертурбаций (ERSP, [2]), позволяющая проследить динамику ЭЭГ сигнала в различных частотных полосах.

Результаты и обсуждение. Нами обнаружены достоверные различия в частоте полиморфных аллелей гена серотонинового транспортера в группах русских и якутских испытуемых. Частота La-аллеля оценивалась как 51% в русской группе и 21% в якутской, тогда как частота S-аллеля – 39% в русской и 73% в якутской группе. Аллель Lg встречался с частотой 6% в обеих группах. Достоверность межгрупповых различий определена по методу χ^2 .

Статистическая значимость пове-



Различия в ЭЭГ ответах в «Go» условии ССП между людьми с генотипом LL (слева) и с генотипом SS (справа). Первая вертикальная линия соответствует моменту появления стимула на экране, вторая вертикальная линия отражает момент нажатия на кнопку

денческих результатов оценивалась независимо для каждого из выбранных показателей при помощи одномерного ANOVA с факторами «группа» (якуты или русские) и «генотип» (LL, LS или SS). Фактор генотипа оказался высоко достоверным для процента корректных ответов в условии «Go», $F(2, 150) = 5.09$; $p = 0.007$. Люди с генотипом LL показали сниженное качество ответов ($82.7 \pm 1.3\%$) в сравнении как с гетерозиготами LS ($87.4 \pm 0.9\%$), так и с носителями SS генотипа ($87.1 \pm 0.8\%$). Кроме того, генотип имел достоверное влияние на показатель общей скорости реакции, $F(2, 150) = 4.31$; $p = 0.015$. Люди с генотипом LL реагировали на стимулы медленнее (575.2 ± 5.9 мс) в сравнении с носителями генотипов LS (554.4 ± 4.2 мс) и SS (555.4 ± 3.6 мс). Таким образом, люди, у которых был выявлен аллель S как в гомозиготном (SS), так и в гетерозиготном (LS) положении, показали большую скорость реакции и большую успешность в сравнении с LL гомозиготами при выполнении заданий на моторный контроль. Достоверные значения фактора группы без взаимодействия с фактором генотипа были выявлены для процента корректных ответов, $F(1, 150) = 4.88$; $p = 0.029$ (у якутов $88.0 \pm 1.4\%$, у русских 84.3 ± 0.9), а также для показателя пропущенных нажатий, $F(1, 150) = 6.55$; $p = 0.012$ (у якутов 8.9 ± 1.3 у русских $12.9 \pm 0.8\%$). Таким образом, якуты продемонстрировали достоверные, хотя и не слишком существенные, преимущества перед русскими испытуемыми по показателям моторного

контроля, которые не были непосредственно связаны с полиморфизмом *5-HTTLPR*.

В целом, паттерны ЭЭГ ответов в обоих условиях ССП соответствовали тому, что было получено в наших более ранних исследованиях [9]. В «Go» условии было выявлено увеличение спектральной мощности (синхронизация) на временном интервале 100–1000 мс после появления целевого стимула в диапазоне 1–7 Гц с амплитудным максимумом в зрительной коре. Также на интервале 300–1500 мс и в частотном диапазоне 8–12 Гц выявлено снижение спектральной мощности (десинхронизация альфа-ритма) во фронтальных и париетальных областях коры. В центральной (моторной) коре выявлена десинхронизация в частотном диапазоне бета-ритма 12–20 Гц, которая непосредственно предшествует нажатию на кнопку. В «Stop» условии амплитуда альфа-бета ответов была снижена в сравнении с условием «Go», но была выявлена дополнительная высокоамплитудная синхронизация в медленноволновых (дельта и тета) диапазонах ЭЭГ. Сравнение генетически различных групп испытуемых было проведено при помощи непараметрического метода «бутстрэп» (рисунок). Было показано, что для людей с генотипом LL характерна более длительная (около 1500 мс) и более высоко амплитудная десинхронизация в диапазоне альфа-ритма в сравнении с носителями генотипов LS и SS как для «Go», так и для «Stop» условий ССП. Корреляционный анализ выя-

вил, что латентность альфа-десинхронизации в обоих экспериментальных условиях отрицательно коррелирует с качеством решения заданий ($r = -0.56$; $p = 0.045$) и временем их исполнения ($r = -0.73$; $p = 0.003$), т.е. меньшая латентность соответствовала лучшему качеству исполнения заданий. Бета-ребаут, т.е. увеличение мощности бета-ритма после завершения выполнения задания, выявлен в диапазоне 15–20 Гц только у носителей генотипов LS и SS, но не у людей с LL.

Закключение. Таким образом мы выявили, что аллель S– полиморфизма *5-HTTLPR* достоверно чаще встречается в популяции якутов в сравнении с русскими, и наоборот, у русских чаще встречается аллель L-, что полностью соответствует ранее полученным результатам при сравнении других европеоидных и монголоидных популяций [6, 10]. Также выявлено, что как у русских, так и у якутов, носители аллеля S показывают достоверно более высокие способности к управлению сложным поведением в условиях дефицита времени. Дополнительно якуты показали более высокие способности к выполнению сенсомоторных заданий в условиях ССП, в сравнении с русскими, непосредственно не связанных с полиморфизмом *5-HTTLPR*, что, теоретически, может быть вызвано либо условиями жизни, либо каким-то другим не исследованным нами генетическим фактором. На ЭЭГ носители аллеля S показали укороченные и сниженные по амплитуде ответы в диапазоне альфа-ритма, что также

было связано с качеством моторного контроля.

Во введении к этой статье мы упоминали, что S-аллель связан с высоким риском развития аффективных нарушений в европейских популяциях, но с низким риском развития таких нарушений в монголоидных популяциях. По результатам наших исследований можно заключить, что наличие аллеля S улучшает способности людей контролировать свое поведение в условиях дефицита времени. Мы предполагаем, что высокая частота встречаемости этого аллеля у якутов связана с тем, что он является адаптивным фактором в тех природно-климатических условиях, которые предполагают необходимость быстрых оценок внешних событий, принятия и исполнения решений. Также можно заметить, что носители этого аллеля показывают меньшую устойчивость внимания при выполнении заданий, что отражено в динамике альфа-ритма. Это может служить причиной нарушений, возникающих у таких людей в средовых условиях, не связанных с дефицитом времени для принятия решений, но требующих длительной и устойчивой концентрации внимания.

Коллекция проб для генетического анализа проведена при поддержке Российского научного фонда, грант № 16-15-00128, «Структурные особенности гена SIRT1 как основа для выбора персонализированной лекарственной терапии депрессии». Регистрация и обработка ЭЭГ выполнены при поддержке Российского научного фонда, грант № 14-15-00202, «Склонность к депрессии и функциональная организация осцилляторных сетей мозга».

Литература

1. Horse-race model simulations of the stop-signal procedure / G.P.H. Band, M.W. Van der Molen, G.D. Logan // *Acta Psychologica*, 2003, 112, 105-142.
2. Delorme A. EEGLAB: an open source toolbox for analysis of single-trial EEG dynamics including independent component analysis / A. Delorme, S. Makeig // *J Neurosci Methods*, 2004, 134(1):9-21.
3. Gonda X. Relationship between serotonin transporter gene 5HTTLPR polymorphism and the symptoms of neuroticism in a healthy population / X. Gonda, G. Bagdy // *Psychiatr. Hung.*, 2006, V. 21. № 5, P. 379–385.
4. Lesch K.P. Molecular biology, pharmacology, and genetics of the serotonin transporter: psychobiological and clinical implications / K.P. Lesch // *Serotonergic Neurons and 5-HT Receptors in the CNS* / Eds H.G. Baumgarten, M. Gothert. N.Y.: Springer, 1997, P. 671–705.
5. Logan G.D. On the ability to inhibit simple and choice reaction time responses: a model and a method / G.D. Logan, W.B. Cowan, K.A. Davis // *J. Exp. Psychol. Hum. Percept. Perform.*, 1984, 10, 276-291.
6. Narita S. Association between norepinephrine transporter gene polymorphism and alcohol dependence in Japanese / S. Narita, K. Nagahori, D. Nishizawa [et al.] // *Nihon Arukoru Yakubutsu Igakkai Zasshi.*, 2014, 49(6):330-9.
7. Petrovskiy E.D., Savostyanov A.N., Savelov A.A. Influence of Serotonin Transporter Allele Polymorphism on Individual Characteristics of Cerebral Hemodynamics in Humans under the "Stop-Signal" Experimental Paradigm / E.D. Petrovskiy, A.N. Savostyanov, A.A. Savelov [et al.] // *Russian Journal of Genetics: Applied Research*, 2015, 6, 5, 666–671.
8. Ramautar J.R. Probability effects in the stop-signal paradigm: the insula and the significance of failed inhibition / J.R. Ramautar, H.A. Slagter, A. Kok [et al.] // *Brain Research*, 2006, 1105, 143-154.
9. Savostyanov A.N. EEG correlates of trait anxiety in the stop-signal paradigm / A.N. Savostyanov, A.C. Tsai, M. Liou [et al.] // *Neuroscience Letters*, 449, 2009, 112-116.
10. Savostyanov A.N. Association of anxiety level with polymorphic variants of serotonin transporter gene in Russians and Tuvinians / A.N. Savostyanov, V.S. Naumenko, N.A. Sinyakova [et al.] // *Russian Journal of Genetics: Applied Research*, 2015, 5(6):656–665.
11. Verbruggen F. Response inhibition in the stop-signal paradigm / F. Verbruggen, G.D. Logan // *Trends in Cognitive Sciences*, 2008, 12, 418-424.

Т.М. Климова, Р.Н. Захарова, А.И. Федоров, М.Е. Балтахинова, Е.П. Аммосова, В.И. Федорова ПОЛИМОРФИЗМ ALA54THR ГЕНА *FABP2* И МЕТАБОЛИЧЕСКИЙ СИНДРОМ В ЯКУТ- СКОЙ ПОПУЛЯЦИИ

УДК 616-01/09; 575.167; 575.22

Проведен анализ ассоциации аллельных вариантов rs1799883 (*FABP2*) с метаболическим синдромом и его компонентами у представителей якутской этнической группы (по самоопределению) из с. Бердигестях Горного района Республики Саха (Якутия). Установлена ассоциация генотипа AG с абдоминальным типом ожирения OR 1,7 (95% ДИ 1,01-2,99).

Ключевые слова: ген *FABP2* (rs 1799883), полиморфизм Ala54Thr гена *FABP2*, метаболический синдром, абдоминальное ожирение, якутская популяция.

We analyzed association of allelic rs1799883 options (*FABP2*) with metabolic syndrome and its components at representatives of the Yakut ethnic group (on self-determination) from Berdigestyakh village of the Gorniy region of Republic Sakha (Yakutia). The association of genotype AG with abdominal obesity was established at OR 1,7 (95% CI 1,01-2,99).

Keywords: *FABP2* gene (rs1799883), Ala54Thr polymorphism of the *FABP2* gene, metabolic syndrome, abdominal obesity, Yakut population.

КЛИМОВА Татьяна Михайловна – к.м.н., доцент МИ СВФУ им. М.К. Аммосова, biomedyk@mail.ru; НИИ здоровья СВФУ им. М.К. Аммосова: **ФЕДОРОВ Анастасий Иванович** – к.б.н., с.н.с., fedorow@yandex.ru, **ЗАХАРОВА Раиса Николаевна** – к.м.н., вед.н.с., prn.inst@mail.ru, **БАЛТАХИНОВА Марина Егоровна** – н.с., bmeq@rambler.ru, **АММОСОВА Елена Петровна** – к.м.н., вед.н.с., ammosovael@mail.ru; **ФЕДОРОВА Валентина Ивановна** – к.м.н., нач. отдела АО «Сахамедстрах», vifedorova@rambler.ru.

Введение. Метаболический синдром представляет собой комплекс метаболических факторов риска, связанных с увеличением распространенности диабета и сердечно-сосудистых заболеваний [8, 12]. Каждый компонент метаболического синдрома в определенной степени имеет связь с наследственностью, что свидетельствует о том, что генетические факторы могут оказывать существенное влияние на патогенез этого синдрома [9, 12, 15].

Ген белка, связывающего жирные кислоты в кишечнике (*FABP2*), участвует в регуляции захвата и переноса длинноцепочечных жирных кислот в клетках эндотелия кишечника [5]. Полиморфные варианты гена *FABP2* (rs 1799883) могут оказывать влияние на концентрацию липидов в плазме крови и их внутриклеточный транспорт [6]. В исследованиях, проведенных среди популяций северных территорий, было показано, что липидный обмен играет