

УДК 612.821.6:612.822.3

АССОЦИАЦИЯ ПОЛИМОРФИЗМА *Val66Met* ГЕНА НЕЙРОТРОФИЧЕСКОГО ФАКТОРА ГОЛОВНОГО МОЗГА (*BDNF*) С ИНДИВИДУАЛЬНОЙ ПИКОВОЙ ЧАСТОТОЙ И МОЩНОСТЬЮ АЛЬФА-РИТМА ЭЭГ У ВЗРОСЛЫХ ИСПЫТУЕМЫХ

© 2023 г. Е. Ю. Приводнова^{1, 2, *}, Н. В. Вольф^{1, 2, **}

¹ФГБНУ Научно-исследовательский институт нейронаук и медицины, Новосибирск, Россия

²Новосибирский государственный университет, Новосибирск, Россия

*E-mail: privodnovaeu@neuronm.ru

**E-mail: volfnv@neuronm.ru

Поступила в редакцию 24.06.2022 г.

После доработки 07.09.2022 г.

Принята к публикации 31.01.2023 г.

Однонуклеотидный полиморфизм в гене *BDNF* (*Val66Met*) регулирует зависимость от активности секрецию нейротрофического фактора головного мозга (*BDNF*), который влияет на нейропротекцию и синаптическую пластичность. В ряде работ *Met*-аллель был ассоциирован с более низкими значениями мощности α -ритма ЭЭГ у молодых испытуемых, определенного в стандартном частотном диапазоне. Наряду с мощностью, одним из наследуемых ЭЭГ-коррелятов функционирования мозга является индивидуальная пиковая частота α -ритма (ПЧА). Хотя ПЧА имеет самостоятельное функциональное значение, его ассоциации с полиморфизмом *Val66Met* *BDNF* не изучены. ПЧА используется также для определения границ индивидуальных частотных диапазонов, которые, в отличие от стандартных, более соответствуют функциональным характеристикам ритмов. В настоящей работе проверили на выборке из 192 испытуемых в возрасте 18–78 лет, ассоциирован ли теменно-затылочный ПЧА с полиморфизмом *BDNF* и протестировали генотипические различия в α -мощности, рассчитанной в стандартных (8–12 Гц) и индивидуальных частотных диапазонах (от (ПЧА – 2) до (ПЧА + 2) Гц). Выявлено снижение ПЧА у *Val/Met* по сравнению с *Val/Val*. Генетические различия при определении мощности в индивидуальном частотном диапазоне выявлены как при закрытых (*Val/Met* > гомозиготные генотипы), так и при открытых глазах (*Val*-носители > *Met/Met*). При использовании стандартного диапазона – только при открытых глазах, что, может быть, обусловлено сдвигом функционального диапазона α -ритма в область низких частот среди носителей *Val/Met*, показавшим снижение ПЧА. Результаты свидетельствуют о том, что включение *Val/Met* в объединенную группу *Met*-носителей при анализе генетических различий в активности мозга может нивелировать различия между *Val/Val* и *Val/Met* генотипами, а также преимущество использования индивидуальных частотных диапазонов при анализе ассоциированных с *BDNF* особенностей электроэнцефалограммы (ЭЭГ).

Ключевые слова: *BDNF Val66Met* полиморфизм, пиковая частота α -ритма, фоновая ЭЭГ, мощность α -ритма, индивидуальные и стандартные частотные диапазоны.

DOI: 10.31857/S0131164622600537, **EDN:** XAZUVQ

Нейротрофический фактор мозга (*brain-derived neurotrophic factor*, *BDNF*) является одним из наиболее изученных нейротрофинов в центральной нервной системе и экспрессируется почти во всех областях мозга [1]. В зрелом мозге функции *BDNF* включают в себя нейропротекцию и регуляцию синаптической пластичности, внося вклад в обеспечение когнитивных функций и психопатологию [1–6]. Однонуклеотидный полиморфизм в гене *BDNF* (*rs6265*) обусловлен заменой валина (*Val*) на метионин (*Met*) в кодоне 66 продомена (*Val66Met*), что влияет на зависимость от ак-

тивности секрецию белка *BDNF* [2]. Высвобождение нейротрофина нарушено у людей, несущих *Met* аллель, по сравнению с генотипом *Val/Val* [2]. Учитывая, что достаточное количество *BDNF* имеет решающее значение для развития и поддержания нормальных нейронных цепей в головном мозге, было высказано предположение, что полиморфизм *BDNF Val66Met* связан с фенотипическими проявлениями. Действительно, исследования ассоциаций генотипа и поведения выявили, что *Met* аллель ассоциирован со сниженными когнитивными показателями и психопатологией [3–6].

Выявление наследственных, генетически детерминированных характеристик активности мозга, или эндофенотипов, связанных с полиморфизмом *Val66Met*, позволяет приблизиться к пониманию нейрофизиологических механизмов его влияния на психические функции.

Мощность электроэнцефалограммы (ЭЭГ) в состоянии покоя рассматривается как эндофенотип, демонстрирующий биометрическую наследуемость (от 0.49 до 0.85, $N = 4026$ [7]). В частности, она может быть рассмотрена как эндофенотип полиморфизма *Val66Met*, поскольку ряд исследований показал специфические паттерны мощности ЭЭГ, связанные с этим полиморфизмом [8–11]. Частота колебаний ЭЭГ, показывающая наибольшую мощность в диапазоне α -ритма – пиковая частота α (ПЧА) – демонстрирует большую межиндивидуальную вариабельность [12] и также является высоко наследуемым [7, 13] и стабильным маркером, ассоциированным с архитектурой мозга [14], а также общими когнитивными способностями [15, 16]. Вместе с тем в настоящее время показана гетерогенность α -ритма, обусловленная спецификой его функционально-топографической организации: классический α -ритм в зрительной коре, а также в сенсомоторной (μ -ритм) и височной (λ -ритм) [17]. Не останавливаясь на возможных механизмах генерации α -ритма [17, 18], которые не рассматриваются в данной статье, при определении ПЧА мы ориентировались на показатель классического теменно-затылочного α -ритма, который обладает наибольшей индивидуальной стабильностью согласно эмпирическим данным [19]. Спектральная мощность ЭЭГ и ПЧА отражают разные процессы в головном мозге, что делает проверку, представляет ли ПЧА эндофенотип полиморфизма *Val66Met* отдельной научной задачей. Кроме того, ПЧА используется для определения границ индивидуальных частотных диапазонов, которые, в отличие от стандартных, более соответствуют функциональным характеристиками ритмов.

По данным литературы *Met/Met* генотип, как правило, демонстрирует сниженную мощность на частоте α -ритма как среди индивидуумов без диагностированных психических заболеваний [8, 9], так и у пациентов с большим депрессивным расстройством [10]. Однако в основном *Met/Met* генотип сравнивается с группой *Val*-носителей, и экспериментальная выборка не включает пожилых испытуемых. В настоящем исследовании мы рассмотрели 3 генотипа и расширили возрастные границы выборки.

В отличие от мощности α -ритма, предположение о связи между полиморфизмом *BDNF Val66Met* и ПЧА не проверялось. На основании данных о лучших когнитивных показателях у людей с более высокой частотой α -пика [15, 16] и ас-

социациями *Met* аллеля со снижением когнитивных показателей и психопатологией [3–6], мы ожидали обнаружить более низкий уровень ПЧА у *Met*-носителей по сравнению с генотипом *Val/Val*.

Важно отметить, что предыдущие исследования ассоциаций ЭЭГ-показателей и *BDNF* проводились с использованием стандартных частотных диапазонов [8–11]. Известно, что использование стандартных границ частотных диапазонов вместо индивидуальных может приводить к искажениям в анализе мощности и коннективности ЭЭГ у лиц с меньшей ПЧА, например, у пожилых людей [20]. Поскольку мы предположили уменьшение ПЧА у *Met*-носителей, а также использовали гетерогенную по возрасту группу, впервые в данной работе мы проанализировали мощность глобального α -ритма, определенного на основе индивидуальных частотных диапазонов.

Таким образом, настоящее исследование было нацелено на рассмотрение ПЧА как потенциального эндофенотипа *Val66Met* полиморфизма гена *BDNF* и оценку целесообразности использования индивидуальных границ частотных диапазонов при анализе ассоциаций спектральной мощности ЭЭГ-ритмов и полиморфизма *BDNF* у взрослых испытуемых.

МЕТОДИКА

В настоящем исследовании принимали участие лица европеоидной расы в возрасте от 18 до 78 лет. Критериями исключения были психические, неврологические и серьезные медицинские заболевания (рак, болезни сердца и диабет), все участники были правшами. Эксперимент начинали с регистрации фоновой ЭЭГ в состоянии бодрствования с закрытыми глазами, а затем с открытыми глазами, по 3 мин на каждое условие. У всех испытуемых были взяты клетки буккального эпителия для генотипирования аллельных вариантов полиморфизма *BDNF Val66Met*, из первоначальных 201 испытуемого девять были исключены из анализа ПЧА из-за артефактов в фоновой ЭЭГ в состоянии с закрытыми глазами и еще один – с открытыми глазами.

Генотипирование. Геномную ДНК экстрагировали из клеток буккального эпителия, как описано ранее [21]. Генотипирование аллельных вариантов полиморфизма *BDNF Val66Met* проводили с помощью полимеразной цепной реакции (ПЦР) по методике *H.I. Sheikh et al.* [22]. В работе использовали четыре праймера для амплификации локуса *BDNF*, содержащего полиморфизм rs6265 (номер в базе *Genebank*: AB038670). Первый набор праймеров (P1 и P2) амплифицирует область 401 п.н., содержащую интересующий однонуклеотидный полиморфизм (SNP), тогда как второй набор (P3 и P4) праймеров является ал-

Таблица 1. Праймеры для определения аллельных вариантов *BDNF Val66Met (rs6265)* полиморфизма

Праймеры	Последовательность	$T_{пл}$, °C
P1 (прямой)	5'- cctacagttccaccaggtgagaagagtg -3'	68
P2 (обратный)	5'- tcattggacatgtttgcagcatctaggta -3'	68
P3 (<i>G</i> аллель специфичный)	5'- ctggctcctcatccaacagctcttctataac -3'	67
P4 (<i>A</i> аллель специфичный)	5'- atcattggctgacactttcgaaccca -3'	70

Примечание: $T_{пл}$ — температура плавления, буквы, выделенные жирным курсивом, указывают на 3' конец аллель-специфичных праймеров.

лель-специфичным и учитывает замену $G \rightarrow A$ (табл. 1). В одной реакции ПЦР использовали все четыре праймера. Условия амплификации включали начальную денатурацию при 94°C в течение 5 мин, и 30 циклов, состоящих из трех стадий: 94°C — 45 с, 62.5°C — 60 с и 72°C — 60 с. На последней стадии проводили заключительную элонгацию при 72°C в течение 5 мин. Продукты ПЦР, включающие два аллель-специфичных ампликона (253 и 201 п.н.) и всю область (401 п.н.) в качестве внутреннего контроля, разделяли на 3% агарозном геле.

Регистрация ЭЭГ и расчет индивидуальной пиковой частоты α -ритма. Во время записи ЭЭГ участники сидели в затемненной звукоизолированной комнате. Испытуемых просили расслабиться и не двигаться, а в состоянии с открытыми глазами смотреть на центральную точку монитора компьютера напротив, чтобы свести к минимуму движения глаз. ЭЭГ регистрировали от 60 электродов *Ag—AgCl*, закрепленных в эластичном шлеме, по модифицированной версии международной системы 10–20 (*American Electroencephalographic Society*, 1991) с помощью комплекса “*Neuroscan 4.4*” (*Compumedics Neuroscan USA Ltd.*, США). Лобный электрод использовали в качестве заземления, и объединенный ушной электрод — в качестве референтного. Сопротивление электродов не превышало 5 кΩ. ЭЭГ оцифровывали с частотой 1000 Гц и полосой пропускания 0–50 Гц. Одновременно регистрировали электроокулограмму, которая была использована для идентификации движений глаз и моргания. При очистке данных артефактные эпохи отбраковывали сначала вручную. Затем все оставшиеся данные были подвергнуты анализу независимых компонентов (*independent component analysis, ICA*) с использованием алгоритма *runica* в наборе инструментов *EEGLAB* (<http://www.sccn.ucsd.edu/ee-glab/>). Все независимые компоненты были проверены с использованием алгоритма *SASICA* при зрительном контроле, а компоненты, не представляющие источник нейронной активности, были удалены из данных (менее 20% компонентов в каждой записи). Высокое частотное разрешение необходимо для корректной оценки интер-вариабельности ПЧА [19], поэтому данные

ЭЭГ были сегментированы на 5-секундные эпохи для достижения разрешения по частоте в 0.2 Гц. После расчета спектральной мощности с помощью быстрого преобразования Фурье, ПЧА определяли по частоте, на которой мощность ЭЭГ была наибольшей в расширенном α -диапазоне от 7 до 14 Гц [23] в отведениях $P_1, P_3, P_5, P_7, P_z, P_8, P_6, P_4, P_2, PO_3, PO_5, PO_7, PO_z, PO_8, PO_6, PO_4, O_1, O_z, O_2$. В анализ брали среднее значение ПЧА всех использованных каналов. Базовые значения ПЧА были получены из записей ЭЭГ с закрытыми и открытыми глазами в состоянии покоя. Примеры более низких и более высоких значений ПЧА показаны на рис. 1. Спектральную мощность вычисляли с помощью быстрого преобразования Фурье на полуторасекундных эпохах отдельно для закрытых и открытых глаз. Поскольку у *Met/Met* генотипа была показана меньшая мощность α -ритма, затрагивающая все области мозга [8, 10], был рассчитан показатель глобальной мощности. Границы индивидуального частотного α -диапазона рассчитывали относительно ПЧА: от (ПЧА – 2) до (ПЧА + 2) Гц; стандартный частотный α -диапазон определяли в пределах 8–12 Гц.

Статистический анализ. Статистический анализ проводили с использованием *SPSS 25*. Все ко-

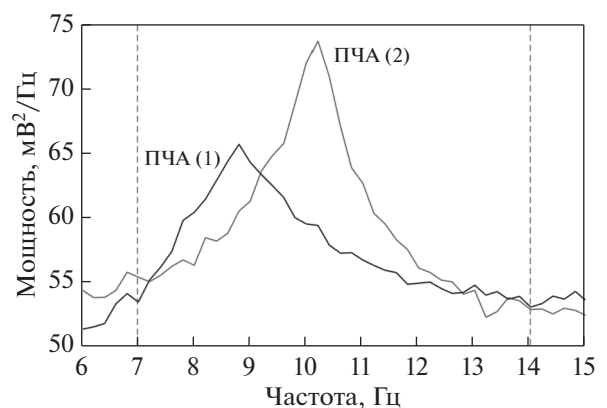


Рис. 1. Примеры низкой (ПЧА 1) и высокой (ПЧА 2) пиковой частоты α -ритма в ситуации закрытых глаз. ПЧА определяли как частоту максимальной мощности в α -диапазоне от 7 до 14 Гц в теменно-затылочных отведениях.

Таблица 2. Демографические характеристики в группах с разными генотипами *Val66Met* полиморфизма гена *BDNF*

Характеристики групп	<i>Val/Val</i> (<i>n</i> = 129)	<i>Val/Met</i> (<i>n</i> = 53)	<i>Met/Met</i> (<i>n</i> = 10)	Различия между <i>Val/Val</i> , <i>Val/Met</i> и <i>Met/Met</i>
Муж./жен., <i>n</i>	52/77	28/25	3/7	$\chi^2(2) = 3.152, p = 0.207^*$
Возраст, годы, <i>M</i> (<i>SD</i>)	38.43(19.23)	36.83(20.08)	39.20(6.21)	$F(2, 189) = 0.143, p = 0.867^{**}$
Образование, годы, <i>M</i> (<i>SD</i>)	13.42(01.7)	13.7(1.5)	14.10(0.5)	$F(1, 190) = 1.201, p = 0.303^{**}$

Примечание: * — критерий согласия χ^2 , ** — дисперсионный анализ.

личественные переменные демонстрировали распределение, удовлетворительно приближенное к нормальному согласно руководству [24] (значения эксцесса в пределах 0–7 и асимметрии в пределах 0–2). Ассоциации генотипа *BDNF* с ПЧА и средней мощностью α -ритма, рассчитанной с использованием стандартного и индивидуального частотных диапазонов, тестировали отдельно для закрытых и открытых глаз с помощью *ANCOVA* с выделением фактора *BDNF* (*Val/Val*, *Val/Met*, *Met/Met*) и включением переменных ПОЛ (мужчины, женщины) и хронологический ВОЗРАСТ (в годах) в качестве ковариат. Дальнейшее исследование значимых факторов проводили с помощью метода плановых сравнений. В связи с исследованием генетических различий, мы рассматривали только те статистически значимые результаты, которые включали фактор генотипа и его взаимодействия с другими факторами. Величину эффекта рассчитывали по η^2 (*partial eta squared*). Коррекцию частоты ложных эффектов

(*false discovery rate, FDR*) применяли для контроля множественных сравнений (открытые и закрытые глаза) в соответствии с процедурой, описанной в работе [25].

РЕЗУЛЬТАТЫ ИССЛЕДОВАНИЯ

Распределение генотипов в выборке, включенной в анализ состояния закрытых глаз, было следующим: *Val/Val*, *n* = 129 (67.2%); *Val/Met*, *n* = 53 (27.6%); *Met/Met*, *n* = 10 (5.2%). Частота аллелей для *Val* составила 81%, а для *Met* — 19%, что не отличалось от равновесия Харди–Вайнберга ($\chi^2 = 2.059, p = 0.357$). Поскольку были найдены свидетельства, что фоновая активность ЭЭГ у генотипов *Val/Met* и *Met/Met* отличалась друг от друга [9], мы не пошли по пути объединения носителей *Met* аллеля в одну группу и проанализировали 3 генотипа. Группы с разным вариантом генотипа не отличались по половозрастному составу и уровню образования (табл. 2).

Вклад полиморфизма Val66Met гена BDNF в пиковую частоту α -ритма. Под контролем возраста и пола было выявлено влияние фактора *BDNF* на ПЧА при закрытых глазах ($F(2, 187) = 3.091, p = 0.048, \eta^2 = 0.032$), в основе которого лежало снижение ПЧА у *Val/Met* по сравнению с *Val/Val* ($p = 0.015$) (рис. 2). Повтор анализа для ПЧА, рассчитанного при открытых глазах, выявил аналогичные статистически значимые эффекты.

Вклад полиморфизма Val66Met гена BDNF в спектральную мощность α -ритма. В состоянии закрытых глаз для показателей мощности α -ритма, рассчитанной в индивидуальном частотном диапазоне, под контролем возраста и пола выявлено статистически значимое влияние фактора *BDNF* ($F(2, 187) = 4.369, p = 0.014, \eta^2 = 0.045$), которое заключалось в большей мощности у *Val/Met* по сравнению с *Val/Val* ($p = 0.012$) и *Met/Met* ($p = 0.022$). Для показателей мощности α -ритма, рассчитанной в стандартном частотном диапазоне, эффект генотипа *BDNF* не был статистически значимым ($F(2, 187) = 1.977, p = 0.141, \eta^2 = 0.021$).

В состоянии открытых глаз для показателей мощности α -ритма, рассчитанной в индивидуальном частотном диапазоне, под контролем возраста и пола выявлено статистически значимое

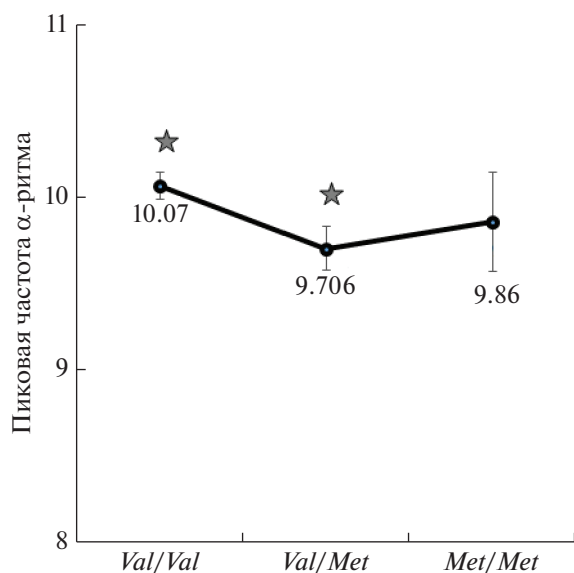


Рис. 2. Значения пиковой частоты α -ритма ($M \pm SE$, Гц) у генотипов *BDNF Val/Val*, *Val/Met* и *Met/Met* при закрытых глазах (скорректированные на возраст и пол). Звездочкой обозначены значения со значимыми различиями.

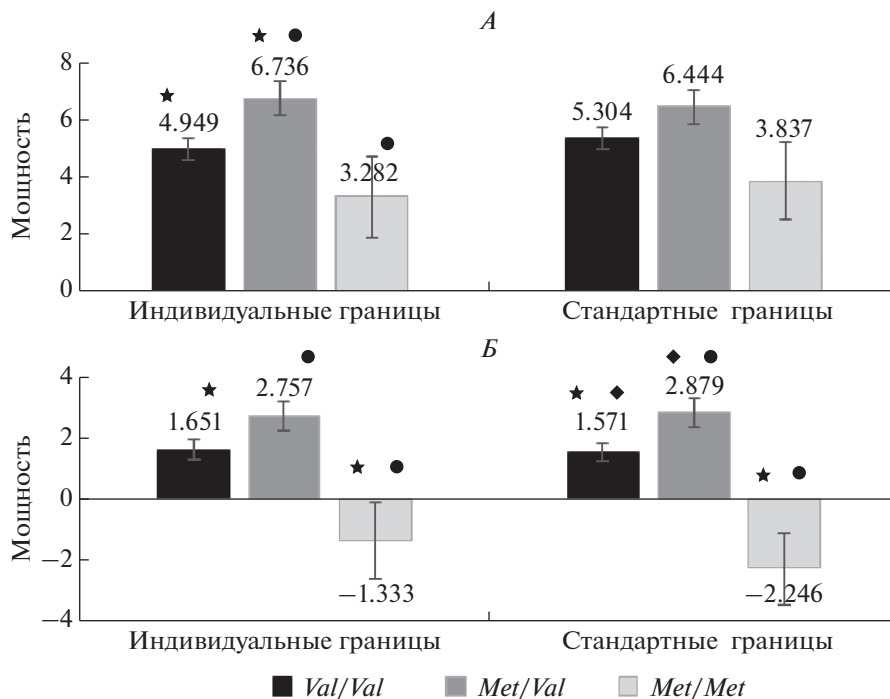


Рис. 3. Значения средней мощности α -ритма ($M \pm SE$, $10 \times \log_{10} (\text{мВ}^2/\text{Гц})$), рассчитанной в индивидуальных и стандартных границах частот, у генотипов *BDNF Val/Val*, *Val/Met* и *Met/Met* при закрытых (А) и открытых глазах (Б) (скорректированные на возраст и пол). Одинаковыми фигурами обозначены значения со статистически значимыми различиями.

влияние фактора *BDNF* ($F(2, 186) = 6.535$, $p = 0.002$, $\eta^2 = 0.066$), которое заключалось в меньшей мощности у *Met/Met* по сравнению с *Val/Val* ($p = 0.006$) и *Val/Met* ($p = 0.001$). Для показателей мощности α -ритма, рассчитанной в стандартном частотном диапазоне, также выявлено статистически значимое влияние фактора *BDNF* ($F(2, 186) = 8.817$, $p = 0.000$, $\eta^2 = 0.087$), которое заключалось в меньшей мощности у *Met/Met* по сравнению с *Val/Val* ($p = 0.001$) и *Val/Met* ($p = 0.000$), а также более высокой мощностью у *Val/Met* по сравнению с *Val/Val* ($p = 0.028$) (рис. 3).

ОБСУЖДЕНИЕ РЕЗУЛЬТАТОВ

Ассоциированные с полиморфизмом *Val66Met* гена *BDNF* различия в пиковой частоте α -ритма. В исследовании было впервые обнаружено, что независимо от половых и возрастных различий полиморфизм *Val/Met* был связан с более низким теменно-затылочным ПЧА по сравнению с *Val/Val*. Исследования ассоциаций генотипа и поведенческих характеристик показывают, что аллель *Met* может быть связан со снижением когнитивных функций и психопатологией [3, 4, 26]. С позиции нейронаук связь между *Met* аллелем и сниженными результатами в тестах опосредуется структурными особенностями мозга и специфическими паттернами его активности [8, 10]. Направлением

последующих исследований может стать проверка, связаны ли более низкие значения теменно-затылочного ПЧА в состоянии покоя у *Met*-носителей со снижением когнитивных функций в группе взрослых людей без диагностированных психопатологий. Это кажется возможным, потому что, с одной стороны, для ПЧА показана положительная связь с выполнением задач на эпизодическую память [27], а также с интеллектом на уровне общего фактора *g* [15]. С другой стороны, носители *Met* аллеля демонстрируют более низкие результаты в ряде тестов на память, чем гомозиготы *Val/Val* [3], и сниженные показатели общего интеллекта [28]. Вопреки нашему предположению о снижении ПЧА у всех *Met*-носителей, эффект был выявлен только у гетерозигот *Val/Met* и отсутствовал у *Met/Met*, которые по показателю ПЧА занимали промежуточное положение между *Val/Val* и *Val/Met*. Этот факт указывает на нежелательность объединения в одну группу всех носителей *Met* аллеля, как это часто делается в исследованиях эффектов *Val66Met* полиморфизма гена *BDNF*.

Ассоциированные с полиморфизмом *Val66Met* гена *BDNF* различия в мощности α -ритма. При закрытых глазах на гетерогенной по возрасту группе испытуемых нами обнаружено снижение определенной на основе индивидуальных частотных границ мощности α -ритма у *Met/Met* по сравне-

нию с *Val/Met* генотипом, но эффект отсутствовал при использовании стандартного частотного диапазона. Однако ранее при использовании стандартного частотного диапазона аналогичный эффект был зафиксирован среди молодых пациентов с депрессивным расстройством [10]. Также в этих условиях нами впервые выявлено достоверное увеличение мощности α -ритма у носителей *Val/Met* по сравнению с гомозиготами *Val/Val*. При открытых глазах, выявленные нами меньшие значения мощности α -ритма у *Met/Met* по сравнению с *Val/Met* при использовании обоих способов расчета диапазонов согласуются с данными, полученными на молодых испытуемых при использовании стандартного диапазона [8].

Уменьшение мощности фонового α -ритма наблюдается при старении, на начальной стадии болезни Альцгеймера [29], при депривации сна [30], и в целом ассоциируется с повышенной возбудимостью. В свою очередь высокую мощность α -ритма связывают с процессами селекции и торможения нерелевантной информации [31]. Повышенные значения мощности у носителей *Val/Met* по сравнению с гомозиготами *Val/Val*, выявленные в данной работе, согласуются с данными о более высоких показателях исполнительного контроля у *Met*-носителей (систематический обзор 82 работ, [3]), однако предположение о связи повышенной мощности α -ритма и исполнительных функций только у гетерозигот *Val/Met* требует дополнительной проверки с использованием психометрических тестов.

Значимое снижение ПЧА в группе гетерозигот *Val/Met* по сравнению с гомозиготами *Val/Val* может приводить к смещению границ функциональных частотных диапазонов в область низких частот среди носителей *Val/Met* и, таким образом, иметь важное значение для сравнительного анализа индикаторов мощности ЭЭГ, особенно при включении в исследование испытуемых старшей возрастной группы. Известно, что прогрессивное снижение ПЧА наблюдается при старении [20] и может накладываться на генетические различия. В согласии с данным предположением мы выявили генетические различия в мощности α -ритма при закрытых глазах только при использовании индивидуального частотного диапазона.

Для состояния открытых глаз снижается влияние способа определения границ частотных диапазонов на проявление генетических эффектов: опосредованные *Val66Met* полиморфизмом гена *BDNF* различия выявлены при использовании как индивидуального, так и стандартного диапазона. Это может быть обусловлено тем, что при открывании глаз происходит снижение мощности α -ритма, и захват быстрых ритмов в стандартный α -диапазон у *Val/Met* генотипа и пожилых испытуемых может вносить меньший вклад в

итоговые значения мощности, тем самым оказывая меньшее влияние на эффекты. Полученные результаты свидетельствуют о преимуществе использования индивидуальных частотных диапазонов при исследовании генетических особенностей различных ритмов ЭЭГ, особенно при расширении возрастных границ выборки.

Приведенные оценки величины эффекта показывают, что для ПЧА и мощности α -ритма при закрытых глазах она была малой (объясняла 3.2% вариабельности ЧПА, 2.1% вариабельности мощности для стандартного и 4.5% — для индивидуального частотных диапазонов) и средней при открытых глазах (8.7% для стандартного и 6.6% для индивидуального частотных диапазонов), согласно руководству [32]. Известно, что влияние полиморфизма опосредовано эпигенетическими влияниями, средовыми факторами, и взаимодействием с другими полиморфизмами, поэтому малая и средняя величина эффекта часто встречается в работах подобного типа [8–10].

ЗАКЛЮЧЕНИЕ

В работе выявлены ассоциации полиморфизма *Val66Met* гена *BDNF* с характеристиками ПЧА и мощности α -ритма. Профиль *Val/Met* характеризовался снижением ПЧА и повышением мощности, по сравнению с другими генотипами, в то время как у *Met/Met* — снижением мощности α -ритма. Генетические различия наиболее ярко проявляются при анализе мощности α -ритма, определенной на основе индивидуальных границ частотного диапазона. Значимое снижение ПЧА в группе *Val/Met* по сравнению с *Val/Val* может приводить к смещению границ функциональных частотных диапазонов в область низких частот среди носителей *Val/Met* и, таким образом, иметь важное значение для сравнительного анализа индикаторов мощности ЭЭГ, особенно при включении в исследование испытуемых старшей возрастной группы. В целом, результаты свидетельствуют, что включение *Val/Met* в объединенную группу *Met*-носителей при анализе активности мозга может нивелировать различия между *Val/Val* и *Val/Met* генотипами, а также преимущество использования индивидуальных частотных диапазонов при анализе ассоциированных с полиморфизмом *Val66Met* гена *BDNF* особенностей электрофизиологической активности мозга.

Этические нормы. Все исследования проведены в соответствии с принципами биомедицинской этики, сформулированными в Хельсинкской декларации 1964 г. и ее последующих обновлениях, и одобрены локальным биоэтическим комитетом Научно-исследовательского института нейронаук и медицины (Новосибирск).

Информированное согласие. Каждый участник исследования представил добровольное письменное информированное согласие, подписанное им после разъяснения ему потенциальных рисков и преимуществ, а также характера предстоящего исследования.

Финансирование работы. Работа выполнена за счет средств федерального бюджета на проведение фундаментальных научных исследований (тема № 122042700001-9).

Благодарности. Авторы выражают благодарность Елене Петровне Черемисиной и Дарье Владимировне Базовкиной за помощь в сборе данных.

Конфликт интересов. Авторы декларируют отсутствие явных и потенциальных конфликтов интересов, связанных с публикацией данной статьи.

СПИСОК ЛИТЕРАТУРЫ

1. Miranda M., Morici J.F., Zannoni M.B., Bekinschtein P. Brain-Derived Neurotrophic Factor: A Key Molecule for Memory in the Healthy and the Pathological Brain // *Front. Cell. Neurosci.* 2019. V. 13. P. 363.
2. Tsai S.J. Critical Issues in BDNF Val66Met Genetic Studies of Neuropsychiatric Disorders // *Front. Mol. Neurosci.* 2018. V. 11. P. 156.
3. Toh Y.L., Ng T., Tan M. et al. Impact of brain-derived neurotrophic factor genetic polymorphism on cognition: A systematic review // *Brain Behav.* 2018. V. 8. № 7. P. e01009.
4. Kishi T., Yoshimura R., Ikuta T., Iwata N. Brain-Derived Neurotrophic Factor and Major Depressive Disorder: Evidence from Meta-Analyses // *Front. Psychiatry.* 2018. V. 8. P. 308.
5. Youssef M.M., Underwood M.D., Huang Y.Y. et al. Association of BDNF Val66Met Polymorphism and Brain BDNF Levels with Major Depression and Suicide // *Int. J. Neuropsychopharmacol.* 2018. V. 21. № 6. P. 528.
6. Zarza-Rebollo J.A., Molina E., López-Isac E. et al. Interaction Effect between Physical Activity and the BDNF Val66Met Polymorphism on Depression in Women from the PISMA-ep Study // *Int. J. Environ. Res. Public Health.* 2022. V. 19. № 4. P. 2068.
7. Malone S.M., Burwell S.J., Vaidyanathan U. et al. Heritability and molecular-genetic basis of resting EEG activity: a genome-wide association study // *Psychophysiology.* 2014. V. 51. № 12. P. 1225.
8. Gatt J.M., Kuan S.A., Dobson-Stone C. et al. Association between BDNF Val66Met polymorphism and trait depression is mediated via resting EEG alpha band activity // *Biol. Psychol.* 2008. V. 79. № 2. P. 275.
9. Roy N., Barry R.J., Fernandez F.E. et al. Electrophysiological correlates of the brain-derived neurotrophic factor (BDNF) Val66Met polymorphism // *Sci. Rep.* 2020. V. 10. № 1. P. 17915.
10. Zoon H.F., Veth C.P., Arns M. et al. EEG alpha power as an intermediate measure between brain-derived neurotrophic factor Val66Met and depression severity in patients with major depressive disorder // *J. Clin. Neurophysiol.* 2013. V. 30. № 3. P. 261.
11. Bachmann V., Klein C., Bodenmann S. et al. The BDNF Val66Met polymorphism modulates sleep intensity: EEG frequency- and state-specificity // *Sleep.* 2012. V. 35. № 3. P. 335.
12. Janssens S., Sack A.T., Ten Oever S., de Graaf T.A. Calibrating rhythmic stimulation parameters to individual electroencephalography markers: The consistency of individual alpha frequency in practical lab settings // *Eur. J. Neurosci.* 2022. V. 55. № 11–12. P. 3418.
13. Vandenbosch M., van 't Ent D., Boomsma D.I. et al. EEG-based age-prediction models as stable and heritable indicators of brain maturational level in children and adolescents // *Hum. Brain Mapp.* 2019. V. 40. № 6. P. 1919.
14. Valdés-Hernández P.A., Ojeda-González A., Martínez-Montes E. et al. White matter architecture rather than cortical surface area correlates with the EEG alpha rhythm // *Neuroimage.* 2010. V. 49. № 3. P. 2328.
15. Grandy T.H., Werkle-Bergner M., Chicherio C. et al. Individual alpha peak frequency is related to latent factors of general cognitive ability // *Neuroimage.* 2013. V. 79. P. 10.
16. Rathee S., Bhatia D., Punia V., Singh R. Peak Alpha Frequency in Relation to Cognitive Performance // *J. Neurosci. Rural Pract.* 2020. V. 11. № 3. P. 416.
17. Lopes da Silva F. EEG and MEG: relevance to neuroscience // *Neuron.* 2013. V. 80. № 5. P. 1112.
18. Мауеров Е.Л. Электрохимическая обратная связь, как один из возможных механизмов генерации низкочастотной составляющей биоэлектрической активности мозга // *Биофизика.* 2019. Т. 64. № 3. С. 572.
19. Базанова О.М. Вариабельность и воспроизводимость индивидуальной частоты альфа-ритма ЭЭГ в зависимости от экспериментальных условий // *Журн. высш. нервн. деят. им. И.П. Павлова.* 2011. Т. 61. № 1. С. 102.
20. Scally B., Burke M.R., Bunce D., Delvenne J.F. Resting-state EEG power and connectivity are associated with alpha peak frequency slowing in healthy aging // *Neurobiol. Aging.* 2018. V. 71. P. 149.
21. Вольф Н.В., Приводнова Е.Ю., Базовкина Д.В. Полиморфизм stin2vntg гена транспортера серотонина: ассоциации с эффективностью кратковременной памяти у молодых и пожилых испытуемых // *Журн. высш. нервн. деят. им. И.П. Павлова.* 2019. Т. 69. № 5. С. 570.
22. Sheikh H.I., Hayden E.P., Kryski K.R. et al. Genotyping the BDNF rs6265 (val66met) polymorphism by one-step amplified refractory mutation system PCR // *Psychiatr Genet.* 2010. V. 20. № 3. P. 109.
23. Angelakis E., Lubar J.F., Stathopoulou S., Kounios J. Peak alpha frequency: an electroencephalographic measure of cognitive preparedness // *Clin. Neurophysiol.* 2004. V. 115. № 4. P. 887.
24. West S.G., Finch J.F., Curran P.J. Structural equation models with non-normal variables / *Structural equation modeling: Concepts, issues and applications* // Ed. Hoyle R.H. Thousand Oaks, CA: Sage, 1995. P. 56.
25. Benjamini Y., Hochberg Y. Controlling the False Discovery Rate — A Practical and Powerful Approach to

- Multiple Testing // J. R. Stat. Soc. Ser. B Methodol. 1995. V. 57. № 1. P. 289.
26. Jones R., Craig G., Bhattacharya J. Brain-Derived Neurotrophic Factor Val66Met Polymorphism Is Associated with a Reduced ERP Component Indexing Emotional Recollection // Front. Psychol. 2019. V. 10. P. 1922.
 27. Puttaert D., Wens V., Fery P. et al. Decreased Alpha Peak Frequency Is Linked to Episodic Memory Impairment in Pathological Aging // Front. Aging Neurosci. 2021. V. 13. P. 711375.
 28. Miyajima F., Ollier W., Mayes A. et al. Brain-derived neurotrophic factor polymorphism Val66Met influences cognitive abilities in the elderly // Genes Brain Behav. 2008. V. 7. № 4. P. 411.
 29. Brueggen K., Fiala C., Berger C. et al. Early Changes in Alpha Band Power and DMN BOLD Activity in Alzheimer's Disease: A Simultaneous Resting State EEG-fMRI Study // Front. Aging Neurosci. 2017. V. 9. P. 319.
 30. Wu J., Zhou Q., Li J. et al. Decreased resting-state alpha-band activation and functional connectivity after sleep deprivation // Sci. Rep. 2021. V. 11. № 1. P. 484.
 31. Händel B., Haarmeier T., Jensen O. Alpha Oscillations Correlate with the Successful Inhibition of Unattended Stimuli // J. Cogn. Neurosci. 2011. V. 23. № 9. P. 2494.
 32. Cohen J. Statistical power analysis for the behavioral sciences (2nd ed.). Hillsdale, NJ: Erlbaum, 1988. P. 590.

Val66Met Polymorphism of Brain-Derived Neurotrophic Factor (BDNF) is Associated with Individual Alpha Peak Frequency and Alpha Power in Adults

E. Yu. Privodnova^{a, b, *}, N. V. Volf^{a, b, **}

^aScientific Research Institute of Neurosciences and Medicine, Novosibirsk, Russia

^bNovosibirsk State University, Novosibirsk, Russia

*E-mail: privodnovaeu@neuronm.ru

**E-mail: volfnv@neuronm.ru

Single-nucleotide polymorphism within the BDNF gene (Val66Met) influences activity-dependent secretion of the brain-derived neurotrophic factor (BDNF), which affects neuroprotection and synaptic plasticity. Several studies found associations between Met allele and lower power of the EEG α -rhythm determined in the standard frequency range in young adults. Along with the power, one of the highly heritable EEG correlates of brain functions is the individual α -peak frequency (IAPF). Although IAPF has independent functional significance, its association with the Val66Met BDNF polymorphism has not been studied. IAPF is also used to determine the boundaries of individual frequency ranges; in contrast to the standard ones, they reflect functional characteristics of rhythms to a greater extent. We explored in 192 subjects aged 18–78 years whether parieto-occipital IAPF is associated with BDNF polymorphism and tested genotypic differences in α -power calculated in standard (8–12 Hz) and individual (from (IAPF – 2) to (IAPF + 2) Hz) frequency ranges. IAPF was decreased in Val/Met in comparison to Val/Val. For individual frequency range, genetic differences were found in both eyes closed (Val/Met > homozygous genotypes) and eyes open (Val-carriers > Met/Met) condition. For standard frequency range – only in eyes open condition, which may be due to a shift of the α -functional range towards a region of low frequencies among Val/Met-carriers that showed a decrease in IAPF. The results indicate that the inclusion of Val/Met in the combined group of Met-carriers in the analysis of genetic differences in brain activity can eliminate the differences between Val/Val and Val/Met genotypes, as well as the advantage of using individual frequency bands in the analysis of BDNF-associated features of EEG.

Keywords: BDNF Val66Met polymorphism, individual α -peak frequency, resting-state EEG, α -power, individual and standard frequency ranges.