

ВЗАИМОСВЯЗЬ СТРЕСС-ОБУСЛОВЛЕННОГО КОГНИТИВНОГО ФУНКЦИОНИРОВАНИЯ С ВАРИАНТАМИ ГЕНОВ РЕГУЛЯЦИИ СИНАПТИЧЕСКОЙ ПЛАСТИЧНОСТИ

© 2020 г. А. В. Казанцева^{1,*}, Р. Ф. Еникеева^{1,#}, А. Р. Романова²,
С. Б. Малых^{3,4}, С. И. Галяутдинова², Э. К. Хуснутдинова^{1,4}

¹Институт биохимии и генетики Уфимского федерального исследовательского центра
Российской академии наук, Уфа, 450054 Россия

²Башкирский государственный университет, кафедра биологии,
кафедра общей психологии, Уфа, 450074 Россия

³Психологический институт Российской академии образования, Москва, 125009 Россия

⁴Московский государственный университет им. М.В. Ломоносова, Москва, 119991 Россия

*e-mail: kazantsa@mail.ru

Поступила в редакцию 07.02.2019 г.

После доработки 27.03.2019 г.

Принята к публикации 09.04.2019 г.

Наличие трудностей при выполнении математических операций, связанных с высокой стрессовой неустойчивостью (так называемая математическая тревожность, МТ), представляет важную проблему для достижения индивидуальной успешности. К настоящему времени молекулярно-генетических работ в отношении МТ проведено не было. Согласно “гипотезе универсальных генов”, гены, вовлеченные в модуляцию когнитивных функций и стрессового компонента посредством регуляции глутаматергического функционирования и синаптической пластичности, включая *SNAP25*, *ARC* и *GRIK1*, могут представлять интерес для выявления генетической природы формирования МТ. Учитывая важность учета стрессовых средовых факторов, дана оценка как основного эффекта полиморфных вариантов генов *SNAP25* (*rs1051312*, *rs363050*), *ARC* (*rs2234911*) и *GRIK1* (*rs2832407*), так и ген-средовых взаимодействий в формировании межиндивидуальных различий в уровне МТ у 523 индивидов без когнитивных нарушений с учетом половых и этнических различий. Была обнаружена ассоциация аллеля *SNAP25 rs363050*G* с более высоким уровнем МТ у индивидов татарской этнической принадлежности ($P = 0.014$, $P_{FDR} = 0.041$, $r^2 = 0.044$). В результате множественного регрессионного анализа выявлена модель ген-средового взаимодействия: *ARC (rs2234911)** “порядок рождения”, детерминирующая вариации уровня МТ ($\beta_{ST} = 0.17$, $r^2 = 0.017$, $P = 0.049$). Полученные данные указывают на то, что гены *SNAP25* и *ARC* могут как принимать участие в формировании степени математической тревожности на когнитивном уровне, так и регулировать ответ организма на стресс, вызванный тревожным состоянием.

Ключевые слова: успешность в обучении, тревожность, когнитивные функции, SNP, анализ ассоциаций, ранние гены, кальциевые каналы, глутамат.

DOI: 10.31857/S0016675820010063

Изучение продуктивности когнитивных функций как составной части психического здоровья приобретает сегодня все большую актуальность в связи с тем, что они лежат в основе жизненного успеха и самореализации каждого человека. Вместе с тем наличие когнитивных нарушений вне клинических форм, затрагивающих трудоспособное население, негативно сказывается на индивидуальной успешности и эмоциональном состоянии. Современное высокотехнологичное общество и используемые в повседневной жизни инновации пред-

полагают владение основными навыками оперирования математическими данными. Изучение этиологии формирования трудностей при использовании математических операций, зачастую связанных с наличием высокой стрессовой неустойчивости при выполнении этих операций (так называемая математическая тревожность, МТ), представляет важную задачу как в целях достижения индивидуальной успешности, так и для экономического благосостояния общества в целом.

Несмотря на большой вклад генетического компонента в формирование трудностей в обуче-

Авторы внесли равный вклад.

нии математике, продемонстрированный в близнецовых исследованиях (коэффициент наследуемости составляет 0.2–0.9 [1]), генетические работы, посвященные изучению данной проблемы, единичны. Ранее нами была показана вовлеченность ряда аллельных вариантов генов, участвующих в регуляции рабочей памяти и синаптической пластичности, в формирование индивидуальных различий в уровне МТ [2, 3], что подтверждает гипотезу универсальных генов (*universalist genes hypothesis*) [4], согласно которой один и тот же ген может быть вовлечен как в формирование, так и в отсутствие определенного психологического признака и/или заболевания. В последние годы предметом активного обсуждения являются особенности глутаматергического функционирования (в частности, повышения уровня глутамата в гиппокампе и префронтальной коре) при ряде психических заболеваний с общей аффективной коморбидностью, включая депрессивные расстройства, шизофрению, синдром дефицита внимания с гиперактивностью (СДВГ) [5, 6]. Са²⁺-зависимое высвобождение нейромедиаторов (в частности, глутамата) из пресинаптических терминалей осуществляется посредством связывания синаптических везикул с пресинаптическими мембранами. Известно, что важную роль в процессе такого связывания выполняет SNARE-комплекс, одним из компонентов которого является синаптосомально-ассоциированный белок 25 кДа (SNAP25) [7]. Нарушения в формировании SNARE-комплекса и активности белка SNAP25 приводят к дефициту высвобождения нейромедиаторов, нарушениям регуляции кальциевых каналов и синаптической пластичности [5]. Ранее сообщалось о позитивной корреляции уровня SNAP25 с когнитивными способностями, включая регуляцию памяти и обучения [8, 9]. В свою очередь, дефицит SNAP25 наблюдается при различного вида когнитивных нарушениях, включая болезнь Альцгеймера [10] и шизофрению [11], и расстройствах эмоциональной сферы, СДВГ в частности [5, 12]. Проведенные ранее ассоциативные работы сконцентрированы на изучении полиморфных локусов *rs1051312* и *rs363050* в гене *SNAP25* (20p12.2). Полиморфный локус *rs1051312* располагается в 3'-нетранслируемом регионе гена *SNAP25* в сайте связывания *miR-641*, что и определяет различия в экспрессии этого гена [13]. Функциональная значимость другого полиморфного локуса (*rs363050*) в гене *SNAP25* (экзон 1) также была ранее продемонстрирована [9]. Различные опубликованные данные указывают на вовлеченность полиморфных вариантов гена *SNAP25* в развитие как когнитивных характеристик [8, 9, 12, 14, 15], так и психопатологий (шизофрении [16], болезни Паркинсона [17], СДВГ [13]).

Одним из компонентов глутаматергической нейротрансмиссии, участвующих в регуляции си-

наптической пластичности, является белок Arc, ассоциированный с цитоскелетом. В последние годы белок Arc находится под пристальным вниманием исследователей, изучающих процессы обучения и памяти, поскольку активность гена *ARC* (8q24.3) в нервных клетках млекопитающих критически важна для запоминания новой информации, долговременной потенциации и адаптивных функций, включая формирование долгосрочной памяти [18]. Нарушения экспрессии гена *ARC* наблюдаются при некоторых психопатологиях, характеризующихся когнитивным дефицитом [19]. С другой стороны, снижение активности белка Arc связано с формированием тревожного поведения [20], что указывает на возможную вовлеченность гена *ARC* в формирование когнитивных фенотипов аффективной природы, включая математическую тревожность. Полиморфные локусы (включая *rs2234911* в экзоне 1) и изменения нуклеотидной последовательности в гене *ARC* ранее изучались в основном у индивидов с шизофренией [21], депрессивными расстройствами с тревожной коморбидностью [22]. Единичные работы, включающие изучение взаимосвязи вариантов гена *ARC* у психически здоровых индивидов с различиями в когнитивных способностях, не продемонстрировали ассоциаций полиморфного локуса *rs2234911* [23]. Однако авторы предположили, что ген *ARC* может быть ассоциирован с другими специфическими когнитивными конструктами, не изученными ранее [23].

Другими важными компонентами глутаматергической системы являются каинатные рецепторы глутамата, играющие ключевую роль в передаче сигналов в синапсах и синаптической пластичности в мозге. Ген ионотропного каинатного рецептора глутамата (*GRIK1*, 21q21.3) кодирует субъединицу рецептора *GluK1*, необходимого для передачи сигналов астроглиа–нейрон в гиппокампе, и экспрессируется в гиппокампе и клетках Пуркинью [24]. Изменения в уровне его экспрессии и ассоциация его аллельных вариантов с психопатологиями (шизофренией и депрессивным расстройством, в частности) [24] и табакокурением [25] были отмечены ранее. Примечательно, что полиморфный вариант в гене *GRIK1* (*rs363449*) был выявлен в числе первых десяти наиболее значимых SNPs, ассоциированных с уровнем математических способностей, при проведении полногеномного анализа ассоциаций [26].

Необходимо отметить важность и необходимость изучения модулирующего эффекта средовых факторов в формировании такого психологического конструкта аффективно-когнитивной природы как математическая тревожность. К настоящему времени была проведена схожая в методологическом аспекте работа, оценивающая роль таких факторов как организация домашних условий, негативное отношение родителей, жесткая

дисциплина дома, социо-экономический статус, а также организация обучения в школе и негативное отношение учителя и их модулирующий эффект на развитие математических способностей в зависимости от генетического профиля индивида (включающего полиморфный локус в гене *GRIK1*) [27]. Белки *SNAP25* и *Arc*, участвующие в регуляции синаптической пластичности, также находятся под значительным контролем некоторых средовых факторов, особенно стрессовых событий [28], что свидетельствует о необходимости проведения исследования на основе выявления возможных ген-средовых взаимодействий ($G \times E$), ассоциированных с формированием вариаций в уровне МТ.

Таким образом, в соответствии с “гипотезой универсальных генов” особенности глутаматергического функционирования и регуляции синаптической пластичности в ответ на обучение, как один из механизмов формирования когнитивных функций, могут определять потенциальное участие генов *SNAP25*, *ARC* и *GRIK1* в развитии определенных когнитивных фенотипов. Учитывая аффективную природу формирования МТ и участие когнитивно-ассоциированных систем в ее развитии, целью настоящего исследования была оценка как основного эффекта полиморфных вариантов генов *SNAP25*, *ARC* и *GRIK1*, так и ген-средовых взаимодействий в формировании межиндивидуальных различий в уровне МТ у индивидов без когнитивных нарушений.

МАТЕРИАЛЫ И МЕТОДЫ

В исследовании приняли участие 523 здоровых индивида (76% женщин) – студенты ВУЗов Республики Башкортостан (ср. возраст 20.99 ± 3.32 лет), из них русских – 119, татар – 143, башкир – 94, удмуртов – 25, индивидов смешанной этнической принадлежности – 142. Все индивиды, включенные в исследование, не состояли на учете у психиатра и нарколога и отрицали у себяотягощенную наследственность по психическим заболеваниям. Участники исследования прошли психологическое тестирование и анкетирование, учитывавшее национальную принадлежность до трех поколений, порядок рождения и число детей в семье, статус курения, стиль воспитания, знание своего родного языка (билингвизм). Информация о стиле воспитания включала в себя такие вопросы о детско-родительских отношениях в семье как: эпизоды плохого обращения в детстве, воспитание в полной/неполной семье, материальное положение семьи, место воспитания – городская/сельская местность, число детей в семье, возраст матери ребенка и вес ребенка при рождении (вес менее 2500 г считался низким [29]). От всех участников было получено добровольное согласие на участие в исследовании. Данное исследование было одобрено биоэтическим комитетом ИБГ УФИЦ РАН.

Для оценки уровня МТ использовали опросник Revised Mathematics Anxiety Rating Scale of Elementary (MARS) [30], состоящий из 25 вопросов и адаптированный для студентов ВУЗов сотрудниками лаборатории возрастной психогенетики Психологического института РАО (Москва). Значения шкалы МТ (MARS) в изученной выборке подчинялись закону нормального распределения.

ДНК выделена из лимфоцитов периферической крови методом фенольно-хлороформной экстракции. Генотипирование полиморфных вариантов генов *SNAP25* (*rs1051312*, *rs363050*) и *ARC* (*rs2234911*) проводили методом ПЦР с флуоресцентной детекцией (FLASH/RTAS, ФГУП “ГосНИИгенетика”, Москва). Образцы ДНК амплифицировали в смеси двух пар последовательностей олигонуклеотидов, помеченных различными флуоресцентными красителями. Детекцию осуществляли на амплификаторе с возможностью проведения анализа флуоресценции по конечной точке – “CFX96” (BioRad, США).

Для оценки основного эффекта полиморфных локусов генов-кандидатов и $G \times E$ взаимодействий в вариации уровня МТ был проведен линейный регрессионный анализ в программе PLINK v. 1.09. В качестве независимых переменных в $G \times E$ анализе выступали генотипы и демографические параметры, а в качестве зависимой переменной – уровень МТ. Гаплотипические блоки были сконструированы на основе метода доверительных интервалов; оценка неравновесия по сцеплению между маркерами проведена с использованием программы Haploview 4.2. В случае выявления статистически значимой модели ген-средового взаимодействия нами был проведен множественный регрессионный анализ с включением половой принадлежности в качестве ковариаты (согласно [31]) в программе STATA 11.0. В качестве коррекции на множественность сравнений была проведена процедура False discovery rate (FDR) (PLINK v. 1.09).

РЕЗУЛЬТАТЫ

В ходе выполненного исследования был проведен анализ полиморфных локусов генов *SNAP25* (*rs1051312*, *rs363050*), *ARC* (*rs2234911*) и *GRIK1* (*rs2832407*) и продемонстрирована их вовлеченность в вариации когнитивного функционирования при решении математических заданий у индивидов без когнитивных нарушений в зависимости от индивидуальной стрессовой чувствительности с учетом половой, этнической принадлежности и социо-демографических факторов. Результаты оценки распределения частот аллелей и генотипов полиморфных локусов генов *SNAP25*, *ARC* и *GRIK1* соответствовали распределению Харди–Вайнберга: $P = 0.403$ для *rs1051312* (*SNAP25*), $P = 0.638$ для *rs363050* (*SNAP25*), $P = 0.211$ для

Таблица 1. Результаты линейного регрессионного анализа ассоциации полиморфных локусов *rs363050* и *rs1051312* в гене *SNAP25*, *rs2234911* в гене *ARC* и *rs2832407* в гене *GRIK1* с показателями по шкале “математическая тревожность”

Группа	N	<i>SNAP25 rs1051312</i>				<i>SNAP25 rs363050</i>				<i>ARC rs2234911</i>				<i>GRIK1 rs2832407</i>			
		C vs T/T				G vs A/A				T vs C/C				A vs C/C			
		β_{ST}	r^2	P	P_{FDR}	β_{ST}	r^2	P	P_{FDR}	β_{ST}	r^2	P	P_{FDR}	β_{ST}	r^2	P	P_{FDR}
Общая выборка	523	-0.04	0.002	0.312	0.416	0.09	0.008	0.046	0.184	-0.04	0.002	0.301	0.416	0.01	<0.001	0.794	0.793
Мужчины	127	0.09	0.009	0.289	0.794	0.08	0.006	0.401	0.794	-0.02	<0.001	0.785	0.794	-0.02	<0.001	0.794	0.794
Женщины	396	-0.10	0.010	0.046	0.187	0.08	0.007	0.106	0.211	-0.05	0.002	0.337	0.450	0.02	<0.001	0.724	0.724
Русские	119	0.04	0.002	0.620	0.788	0.13	0.018	0.158	0.633	0.02	<0.001	0.788	0.788	-0.02	<0.001	0.783	0.788
Татары	143	-0.02	<0.001	0.771	0.771	0.21	0.044	0.014	0.041	-0.19	0.038	0.021	0.041	-0.03	0.001	0.683	0.771
Башкиры	94	-0.12	0.014	0.258	0.777	0.08	0.006	0.450	0.777	-0.03	0.001	0.721	0.777	0.03	<0.001	0.777	0.777
Удмурты	25	-0.15	0.025	0.450	0.754	-0.12	0.015	0.564	0.754	-0.06	0.004	0.770	0.770	-0.13	0.017	0.531	0.754
Метисы	137	-0.08	0.007	0.339	0.572	-0.07	0.005	0.429	0.572	0.11	0.011	0.215	0.572	0.02	0.001	0.794	0.794

Примечание. N – число проанализированных индивидов; β_{ST} – стандартизованный коэффициент регрессии; r^2 – процент вариации, P – P-value для теста Вальда (Wald-test). Статистически значимые различия (до и после FDR-коррекции) выделены полужирным шрифтом.

rs2234911 (*ARC*), $P = 0.374$ для *rs2832407* (*GRIK1*). Поскольку не выявлено статистически значимых различий в распределении частот аллелей и генотипов изученных локусов между индивидами разной этнической принадлежности ($P > 0.05$), анализ ассоциаций был проведен как в общей выборке, так и в отдельных этнических группах, а также среди мужчин и женщин. С целью проверки подчинения показателя МТ нормальному распределению был проведен W-тест Шапиро–Уилка (Shapiro–Wilk’s W-test) как в общей выборке, так и в отдельных этнических группах, а также среди мужчин и женщин, который продемонстрировал соответствие изученных количественных данных распределению Гаусса ($P > 0.05$).

В результате линейного регрессионного анализа была обнаружена ассоциация локуса *rs363050* в гене *SNAP25* ($P = 0.014$, $P_{FDR} = 0.041$, $r^2 = 0.044$) и *rs2234911* в гене *ARC* ($P = 0.041$, $P_{FDR} = 0.021$, $r^2 = 0.038$) с уровнем МТ у индивидов татарской этнической принадлежности после FDR-коррекции на множественность сравнений (табл. 1). В частности, у носителей минорных аллелей *SNAP25 rs363050*G* и *ARC rs2234911*T* наблюдалось статистически значимое увеличение и снижение уровня МТ в группе татар по сравнению с носителями генотипов *rs363050*A/A* и *rs2234911*C/C* соответственно. Проведенный нами анализ неравновесия по сцеплению между локусами *rs1051312* и *rs363050* в гене *SNAP25* не выявил наличия сильного сцепления между изучаемыми маркерами ($D' = 0.09$), в связи с чем гаплотипический анализ не проводился. Анализ ген-средовых взаимодействий, учитывающий наряду с полиморфными локусами эффект 14 потенциальных социо-демографических параметров, продемонстрировал, что “порядок рождения” (младшие дети в семье) оказывает модулирующий эффект на ассоциацию локуса *ARC rs2234911* с фенотипическими вариациями в уровне МТ ($\beta = 6.27$, $P = 0.041$).

Поскольку ранее сообщалось о необходимости включения половой принадлежности в модель множественной регрессии наряду с анализируемыми независимыми переменными [31], с целью выявления фактора (или их взаимодействия), ассоциированного с вариациями МТ, на следующем этапе нами был проведен множественный регрессионный анализ на основании переменных, продемонстрировавших вовлеченность в вариацию МТ на предыдущих этапах статистического анализа. В результате анализа была выявлена модель *ARC (rs2234911)** “порядок рождения”, детерминирующая вариации МТ ($\beta_{ST} = 0.17$, $r^2 = 0.017$, $P = 0.049$) (табл. 2). Так, повышенный уровень МТ отмечался у индивидов-носителей аллеля *rs2234911*T*, являющихся младшими детьми в семье, по сравнению с генотипом *rs2234911*C/C*. Кроме того, модель, включающая в себя *SNAP25 rs363050* и этническую принадлежность, также достигла уровня статистической значимости при включении половой принадлежности как ковариаты ($\beta_{ST} = 0.17$, $r^2 = 0.031$, $P = 0.048$) (табл. 2). В частности, индивиды татарской этнической принадлежности с аллелем *rs363050*G* характеризовались более высоким уровнем МТ. Однако в ходе множественного регрессионного анализа этно-специфичный характер ассоциации локуса *ARC rs2234911* с вариациями МТ не был подтвержден ($P > 0.05$).

ОБСУЖДЕНИЕ

Согласно литературным данным, снижение уровня экспрессии гена *SNAP25* было ассоциировано с развитием СДВГ [5], шизофрении [11], которые

Таблица 2. Множественный регрессионный анализ, выявляющий эффект средовых факторов (этнической принадлежности и “порядка рождения” индивида), модулирующий ассоциацию полиморфного локуса *rs363050* в гене *SNAP25* и *rs2234911* в гене *ARC* с математической тревожностью, с включением половой принадлежности в качестве ковариаты (согласно [31])

Модель	Переменные в линейной регрессионной модели	β_{ST}	<i>P</i>	r^2 модели
<i>SNAP25</i> *этнос	<i>rs363050</i>	0.04	0.816	0.031
	Этнос	-0.10	0.609	
	Пол	0.10	0.209	
	<i>rs363050</i> *этнос	0.17	0.048	
	<i>rs363050</i> *пол	0.10	0.632	
	Этнос*пол	0.03	0.871	
<i>ARC</i> *ПР	<i>rs2234911</i>	-0.01	0.985	0.017
	ПР2	-0.08	0.712	
	Пол	0.165	0.071	
	<i>rs2234911</i> *ПР2	0.17	0.049	
	<i>rs2234911</i> *пол	-0.14	0.467	
	ПР2*пол	-0.07	0.725	

Примечание. ПР2 – “порядок рождения” индивида (второй в семье); этнос – этническая принадлежность. Статистически значимые модели показаны полужирным шрифтом. r^2 – процент вариации; β_{ST} – стандартизованные коэффициенты регрессии.

характеризуются повышенной тревожностью и когнитивным дефицитом. Функциональные исследования *SNAP25* в нокаутных культурах кортикальных нейронов указывают на важность этого белка для нормального когнитивного развития, поскольку его отсутствие, несмотря на формирование нормальных аксональных проекций, приводит к нейродегенерации. Интересно, что дефицит *SNAP25* не оказывает существенного влияния на формирование аксонов в течение определенного критического периода постнатального развития, в то время как далее в онтогенезе будет приводить к определенным изменениям в функционировании синапсов [32]. Молекулярно-генетические работы также свидетельствуют об участии гена *SNAP25* в регуляции нейробиологических процессов, лежащих в основе когнитивных функций мозга. Изученный в настоящей работе полиморфный локус *rs363050* в гене *SNAP25* является функциональным, поскольку вариант гена, содержащий аллель *G, демонстрировал снижение экспрессии в люциферазном репортерном тесте по сравнению с аллелем *A [9]. В предыдущих работах аллель *rs363050**G был ассоциирован со снижением общих когнитивных способностей (по данным GWAS) у здоровых индивидов [14] и у больных с расстройством аутистического спектра [9]. И наоборот, семейные исследования демонстрируют ассоциацию аллеля *rs363050**A с повышением когнитивного функционирования, причем этот эффект в основном наблюдался в группе индивидов 8–15 лет [8]. На осно-

вании опубликованных данных можно предположить, что улучшение когнитивных способностей ассоциировано с увеличением уровня мРНК и белка *SNAP25*. Выявленный в нашей работе характер ассоциации минорного аллеля *rs363050**G (а, следовательно, пониженной экспрессии гена *SNAP25*) с повышенной МТ согласуется с результатами [8, 14], поскольку лица с высокой МТ характеризуются снижением когнитивного функционирования в связи с наличием стрессовой неустойчивости. Противоположный характер ассоциации был отмечен при изучении лиц с болезнью Альцгеймера: так, носители аллеля *rs363050**G, наоборот, демонстрировали большую степень улучшения после функциональной терапии [33]. В последнее время генетические работы, включающие большие массивы данных, сконцентрировались на использовании так называемой оценки полигенного риска. Одно из исследований, включающих оценку полигенного риска на основании множества локусов, входящих в геномную сеть регуляции уровня *SNAP25*, не выявило вовлеченности этих генов в вариацию когнитивных характеристик у больных шизофренией [16], что, возможно, объясняется взаимосвязью этого полиморфного варианта с вариациями когнитивных характеристик у психически здоровых индивидов. Примечательно, что другие полиморфные локусы в гене *SNAP25* также продемонстрировали ассоциацию с вариациями в когнитивных характеристиках, включая рабочую память [12] и конвергентное мышление

как компонент креативности [15], и с предрасположенностью к неврозам в психически здоровой когорте [34].

Изученный полиморфный локус *rs1051312* в гене *SNAP25* находится в сайте связывания микроРНК (*hsa-miR-641*, *hsa-miR-510*) с мРНК и влияет тем самым на стабильность мРНК и экспрессию гена *SNAP25*: уровень экспрессии мРНК был выше при наличии аллеля *rs1051312*C* по сравнению с аллелем *rs1051312*T* [13]. Несмотря на опубликованную ранее ассоциацию низкоактивного аллеля *rs1051312*T* с повышением импульсивности у лиц с СДВГ [13] и риском развития болезни Паркинсона, характеризующейся нарушением когнитивного функционирования [17], в настоящей работе не было выявлено ассоциации *rs1051312* в гене *SNAP25* с вариациями в уровне МТ.

Продемонстрированная в настоящем исследовании взаимосвязь уровня когнитивного функционирования при стрессовой неустойчивости (МТ) с наличием определенного варианта гена *SNAP25* в определенной степени согласуется с рядом работ, выявивших изменение уровня экспрессии этого гена под действием постоянного стресса [6]. Хотя в настоящей работе при ассоциации вариантов гена *SNAP25* с МТ не был обнаружен эффект ген-средовых взаимодействий, включающий различные стрессовые факторы (стиль родительского воспитания, социо-экономический статус, эпизоды плохого обращения в детстве и др.), изменения в структуре гена *SNAP25* могут приводить к различиям в высвобождении серотонина и дофамина в миндалевидном комплексе [35] и, как следствие, к манифестации различий в уровне тревожности.

К настоящему времени известно о существовании двух изоформ белка *SNAP25*, дифференциально экспрессируемых во время онтогенеза: *SNAP25a* активно экспрессируется во время развития и синаптогенеза, в то время как *SNAP25b* высокоактивен в зрелом мозге [36]. Возможно, что наличие того или иного аллеля в локусах *rs363050* и *rs1051312* может быть связано с экспрессией определенной изоформы белка *SNAP25*, что будет выражаться в изменении соотношения *SNAP25b/SNAP25a*, критичного для регуляции синаптогенеза и высвобождения нейромедиаторов [37]. В свою очередь, дефицит негативной регуляции потенциал-зависимых кальциевых каналов вследствие снижения уровня *SNAP25* (в связи с наличием низкоактивного аллеля в локусе *rs1051312* или *rs363050*) будет способствовать гипервозбудимости нейронной сети [5], выражаясь в формировании стресс-обусловленного когнитивного дефицита в случае выполнения математических заданий.

Известно, что ген *ARC* является высококонсервативным у позвоночных, и увеличение его

экспрессии обнаруживается в структурах мозга, гомологичных префронтальной коре млекопитающих, в ответ на социо-эмоциональный опыт в раннем постнатальном развитии [38]. Литературные данные свидетельствуют, что *ARC* играет важную роль в консолидации долгосрочной потенциации, регуляции когнитивных функций [39] и манифестации тревожной коморбидности [22]. Однако ассоциативные исследования, проведенные с его участием, весьма противоречивы. В частности, метаанализ, проведенный у более 28000 индивидов и оценивающий вовлеченность редких мутаций в гене *ARC* в риск развития шизофрении, подтвердил важную роль этого гена (из 187 других генов) [21]. С другой стороны, ассоциации между геном *ARC* (в частности, *rs2234911*) и когнитивными параметрами, включая распознавание слов, визуально-пространственные способности, уровень интеллекта и вербальное обучение, на уровне статистической значимости обнаружено не было [23]. Тем не менее *rs2234911* был вовлечен в вариации показателя общего обучения на уровне тенденции ($P = 0.052$) в шведской популяции. Авторы предположили, что ген *ARC* может быть ассоциирован со специфическими когнитивными конструктами, не изученными в данной работе [23]. В нашем исследовании была обнаружена ассоциация аллеля *rs2234911*T* с повышенным уровнем другой когнитивной характеристики — математической тревожности. Можно предположить, что полиморфные варианты гена *ARC* связаны с формированием индивидуальных различий в особенностях когнитивного функционирования в пределах нормы реакции, в то время как функционально значимое изменение нуклеотидной последовательности в данном гене, приводящее к снижению экспрессии, выражается в развитии когнитивного дефицита при психическом расстройстве. С другой стороны, противоречивый характер ассоциаций может быть обусловлен регуляторными особенностями гена *ARC*, экспрессия которого контролируется на эпигенетическом уровне, что указывает на необходимость учета средовых факторов. В настоящей работе была выявлена ассоциация полиморфного локуса гена *ARC* в вариации уровня МТ только среди индивидов, являющихся младшими детьми в семье. Обнаруженный эффект может быть объяснен с точки зрения “теории истощения ресурсов”, согласно которой каждый последующий ребенок требует от родителей больше ресурсов, чем те могут предоставить (для обзора см. [40]). Таким образом, в условиях дефицита родительских ресурсов (если индивид является младшим в семье) будут формироваться различия в уровне когнитивного функционирования, связанного со стрессовой чувствительностью, в зависимости от наличия определенного варианта *rs2234911* в гене *ARC*. Выявленный модулирующий эффект индивидуального “порядка рождения” может быть в

определенной мере связан с изменениями в эпигенетической регуляции гена под действием этого фактора, который в определенных условиях может выступать в качестве стрессового. В подтверждение этому предположению в литературе существуют данные о снижении экспрессии гена *ARC* в префронтальной коре в ответ на пренатальный стресс посредством эпигенетической регуляции [28]. Исходя из вышеизложенного, ген *ARC* может как принимать участие в регуляции степени математической тревожности на когнитивном уровне, так и регулировать ответ организма на стресс, вызванный тревожным состоянием, что подтверждается ассоциацией полиморфного локуса *rs2234911* гена *ARC* с индивидуальными различиями в уровне МТ, продемонстрированной нами.

Существующие к настоящему времени работы свидетельствуют о вовлеченности каинатного рецептора *GluK1* (кодируемого геном *GRIK1*) в регуляцию процессов, связанных с контролем эмоциональной сферы [41] и развитием алкогольной зависимости [42]. Однако работ, продемонстрировавших взаимосвязь аллельных вариантов гена *GRIK1* с формированием когнитивных функций, к настоящему времени опубликовано не было. Несмотря на логичность изучения ионотропных каинатных рецепторов глутамата в контексте когнитивных характеристик, связанных с синаптической пластичностью, одним из которых является высокая математическая тревожность, отсутствие ассоциации вариантов *rs2832407* гена *GRIK1* с уровнем МТ в рамках нашего исследования может объясняться тем, что генетически обусловленное нарушение работы лишь одной из субъединиц данного рецептора не может оказывать существенного влияния на активность мозга и формирование связанных с ней фенотипов.

В результате настоящего исследования впервые была установлена этнически опосредованная вовлеченность гена *SNAP25* в вариации индивидуального уровня математической тревожности. Кроме того, выявлен модулирующий эффект “порядка рождения” при анализе ассоциации вариантов гена *ARC* с изученным когнитивным конструктом. В настоящей работе впервые произведен анализ ассоциаций генов, вовлеченных в регуляцию синаптической пластичности, с вариациями в уровне математической тревожности. Несмотря на ряд преимуществ данной работы (гомогенность выборки по возрасту и уровню образования, анализ нескольких компонентов одной генной сети, учет достаточного числа постнатальных стрессовых средовых факторов, которые могут напрямую или косвенно участвовать в регуляции экспрессии генов, введение поправки на множественность сравнений), нами не были учтены другие важные компоненты генной сети (включая шапероны), участвующие в регуляции глутаматергического функционирования в целом и SNARE-комплекса в частности.

Кроме того, средний размер и отсутствие независимой выборки указывают на необходимость проведения дальнейших исследований с использованием большего объема выборок.

Исследование выполнено при финансовой поддержке гранта Российского научного фонда (проект № 17-78-30028).

Все процедуры, выполненные в исследовании с участием людей, соответствуют этическим стандартам институционального и/или национально-го комитета по исследовательской этике и Хельсинкской декларации 1964 г. и ее последующим изменениям или сопоставимым нормам этики.

От каждого из включенных в исследование участников было получено информированное добровольное согласие.

Авторы заявляют, что у них нет конфликта интересов.

СПИСОК ЛИТЕРАТУРЫ

1. Kovas Y., Haworth C.M., Harlaar N. et al. Overlap and specificity of genetic and environmental influences on mathematics and reading disability in 10-year-old twins // *J. Child Psychol. Psychiatry*. 2007. V. 48. № 9. P. 914–922.
2. Казанцева А.В., Еникеева Р.Ф., Романова А.Р. и др. Гены семейства нейрексинов (*CNTNAP2* и *NRXN1*): их роль в развитии математической тревожности // *Мед. генет.* 2016. Т. 15. № 11(173). С. 17–23.
3. Еникеева Р.Ф., Лобаскова М.М., Казанцева А.В. и др. Роль генов регуляции синаптической пластичности в формировании индивидуальных различий в объеме рабочей памяти // *Теоретич. и эксперим. психология*. 2017. Т. 10. № 4. С. 6–15.
4. Plomin R., Kovas Y., Haworth C.M.A. Generalist genes: genetic links between brain, mind, and education // *Mind, Brain and Education*. 2007. V. 1. № 1. P. 11–19.
5. Antonucci F., Corradini I., Fossati G. et al. SNAP-25, a known presynaptic protein with emerging postsynaptic functions // *Front. Synaptic Neurosci.* 2016. V. 8. P. 7. <https://doi.org/10.3389/fnsyn.2016.00007>
6. Cao Y.J., Wang Q., Zheng X.X. et al. Involvement of SNARE complex in the hippocampus and prefrontal cortex of offspring with depression induced by prenatal stress // *J. Affect. Disord.* 2018. V. 235. P. 374–383. <https://doi.org/10.1016/j.jad.2018.04.053>
7. Fortoul N., Bykhovskaia M., Jagota A. Coarse-grained model for zippering of SNARE from partially assembled states // *J. Phys. Chem. B*. 2018. <https://doi.org/10.1021/acs.jpcc.8b09502>
8. Gosso M.F., de Geus E.J., Polderman T.J. et al. Common variants underlying cognitive ability: further evidence for association between the SNAP-25 gene and cognition using a family-based study in two independent Dutch cohorts // *Genes Brain Behav.* 2008. V. 7. № 3. P. 355–364.
9. Braida D., Guerini F.R., Ponzoni L. et al. Association between SNAP-25 gene polymorphisms and cognition in autism: functional consequences and potential ther-

- apeutic strategies // *Transl. Psychiatry*. 2015. V. 5. P. e500.
<https://doi.org/10.1038/tp.2014.136>
10. *Berezcki E., Francis P.T., Howlett D. et al.* Synaptic proteins predict cognitive decline in Alzheimer's disease and Lewy body dementia // *Alzheimers Dement*. 2016. V. 12. № 11. P. 1149–1158.
<https://doi.org/10.1016/j.jalz.2016.04.005>
 11. *Thompson P.M., Egbufoama S., Vawter M.P.* SNAP-25 reduction in the hippocampus of patients with schizophrenia // *Prog. Neuropsychopharmacol. Biol. Psychiatry*. 2003. V. 27. № 3. P. 411–417.
 12. *Wang C., Yang B., Fang D. et al.* The impact of SNAP25 on brain functional connectivity density and working memory in ADHD // *Biol. Psychol*. 2018. V. 138. P. 35–40.
<https://doi.org/10.1016/j.biopsycho.2018.08.005>
 13. *Németh N., Kovács-Nagy R., Székely A. et al.* Association of impulsivity and polymorphic microRNA-641 target sites in the SNAP-25 gene // *PLoS One*. 2013. V. 8. № 12. P. e84207.
<https://doi.org/10.1371/journal.pone.0084207>
 14. *Chabris C.F., Lee J.J., Benjamin D.J. et al.* Why it is hard to find genes associated with social science traits: theoretical and empirical considerations // *Am. J. Public Health*. 2013. Suppl. 1. P. S152–S166.
<https://doi.org/10.2105/AJPH.2013.301327>
 15. *Han W., Zhang M., Feng X. et al.* Genetic influences on creativity: an exploration of convergent and divergent thinking // *Peer J*. 2018. V. 6. P. e5403.
<https://doi.org/10.7717/peerj.5403>
 16. *Kirchner S.K., Ozkan S., Musil R. et al.* Polygenic analysis suggests the involvement of calcium signaling in executive function in schizophrenia patients // *Eur. Arch. Psychiatry Clin. Neurosci*. 2018.
<https://doi.org/10.1007/s00406-018-0961-8>
 17. *Agliardi C., Guerini F.R., Zanzottera M. et al.* SNAP25 gene polymorphisms protect against Parkinson's disease and modulate disease severity in patients // *Mol. Neurobiol*. 2018.
<https://doi.org/10.1007/s12035-018-1386-0>
 18. *Nikolaienko O., Patil S., Eriksen M.S., Bramham C.R.* Arc protein: a flexible hub for synaptic plasticity and cognition // *Semin. Cell. Dev. Biol*. 2018. V. 77. P. 33–42.
<https://doi.org/10.1016/j.semcdb.2017.09.006>
 19. *Wu J., Petralia R.S., Kurushima H. et al.* Arc/Arg3.1 regulates an endosomal pathway essential for activity-dependent β -amyloid generation // *Cell*. 2011. V. 147. № 3. P. 615–628.
<https://doi.org/10.1016/j.cell.2011.09.036>
 20. *Pandey S.C., Zhang H., Ugale R. et al.* Effector immediate-early gene arc in the amygdala plays a critical role in alcoholism // *J. Neurosci*. 2008. V. 28. № 10. P. 2589–2600.
<https://doi.org/10.1523/JNEUROSCI.4752-07.2008>
 21. *Rees E., Carrera N., Morgan J. et al.* Targeted sequencing of 10 198 samples confirms abnormalities in neuronal activity and implicates voltage-gated sodium channels in schizophrenia pathogenesis // *Biol. Psychiatry*. 2018.
<https://doi.org/10.1016/j.biopsycho.2018.08.022>
 22. *Calabrò M., Fabbri C., Crisafulli C. et al.* The serotonin transporter and the activity regulated cytoskeleton-associated protein genes in antidepressant response and resistance: 5-HTTLPR and other variants // *Hum. Psychopharmacol*. 2018. V. 33. № 6. P. e2682.
<https://doi.org/10.1002/hup.2682>
 23. *Myrum C., Giddaluru S., Jacobsen K. et al.* Common variants in the ARC gene are not associated with cognitive abilities // *Brain Behav*. 2015. V. 5. № 10. P. e00376.
<https://doi.org/10.1002/brb3.376>
 24. *Hirata Y., Zai C.C., Souza R.P. et al.* Association study of GRIK1 gene polymorphisms in schizophrenia: case-control and family-based studies // *Hum. Psychopharmacol*. 2012. V. 27. № 4. P. 345–351.
<https://doi.org/10.1002/hup.2233>
 25. *Misailidis G., Ragia G., Ivanova D.D. et al.* Gene-gene interaction of μ -opioid receptor and GluR5 kainate receptor subunit is associated with smoking behavior in a Greek population: presence of a dose allele effect // *Drug Metab. Pers. Ther*. 2015. V. 30. № 2. P. 129–135.
<https://doi.org/10.1515/dmdi-2015-0005>
 26. *Docherty S.J., Davis O.S., Kovas Y. et al.* A genome-wide association study identifies multiple loci associated with mathematics ability and disability // *Genes Brain Behav*. 2010. V. 9. № 2. P. 234–247.
<https://doi.org/10.1111/j.1601-183X.2009.00553.x>
 27. *Docherty S.J., Kovas Y., Plomin R.* Gene-environment interaction in the etiology of mathematical ability using SNP sets // *Behav. Genet*. 2011. V. 41. № 1. P. 141–154.
<https://doi.org/10.1007/s10519-010-9405-6>
 28. *Dong E., Guidotti A., Zhang H., Pandey S.C.* Prenatal stress leads to chromatin and synaptic remodeling and excessive alcohol intake comorbid with anxiety-like behaviors in adult offspring // *Neuropharmacology*. 2018. V. 140. P. 76–85.
<https://doi.org/10.1016/j.neuropharm.2018.07.010>
 29. *World Health Organization.* International statistical classification of diseases and related health problems. Geneva, Switzerland: World Health Organization, 2011. V. 2. 10th revision.
 30. *Suinn R., Taylor S., Edward R.* Suinn Mathematics Anxiety Rating Scale for elementary school students (MARS-E). Psychometric and normative data // *Educational and Psychol. Measurement*. 1988. V. 48. P. 979–986.
 31. *Keller M.C.* Gene \times environment interaction studies have not properly controlled for potential confounders: the problem and the (simple) solution // *Biol. Psychiatry*. 2014. V. 75. № 1. P. 18–24.
<https://doi.org/10.1016/j.biopsycho.2013.09.006>
 32. *Hoerder-Suabedissen A., Korrell K.V., Hayashi S. et al.* Cell-specific loss of SNAP25 from cortical projection neurons allows normal development but causes subsequent neurodegeneration // *Cereb. Cortex*. 2018.
<https://doi.org/10.1093/cercor/bhy127>
 33. *Guerini F.R., Farina E., Costa A.S. et al.* ApoE and SNAP-25 polymorphisms predict the outcome of multidimensional stimulation therapy rehabilitation in Alzheimer's disease // *Neurorehabil. Neural. Repair*. 2016. V. 30. № 9. P. 883–893.
<https://doi.org/10.1177/1545968316642523>

34. Ortega-Alonso A., Ekelund J., Sarin A.P. et al. Genome-wide association study of psychosis proneness in the Finnish population // *Schizophr. Bull.* 2017. V. 43. № 6. P. 1304–1314.
<https://doi.org/10.1093/schbul/sbx006>
35. Kataoka M., Yamamori S., Suzuki E. et al. A single amino acid mutation in SNAP-25 induces anxiety-related behavior in mouse // *PLoS One.* 2011. V. 6. № 9. P. e25158.
<https://doi.org/10.1371/journal.pone.0025158>
36. Prescott G.R., Chamberlain L.H. Regional and developmental brain expression patterns of SNAP25 splice variants // *BMC Neurosci.* 2011. V. 12. P. 35.
<https://doi.org/10.1186/1471-2202-12-35>
37. Houenou J., Boisgontier J., Henrion A. et al. A multilevel functional study of a SNAP25 at-risk variant for bipolar disorder and schizophrenia // *J. Neurosci.* 2017. V. 37. № 43. P. 10389–10397.
<https://doi.org/10.1523/JNEUROSCI.1040-17.2017>
38. Bock J., Thode C., Hannemann O. et al. Early socio-emotional experience induces expression of the immediate-early gene *Arc/arg3.1* (activity-regulated cytoskeleton-associated protein/activity-regulated gene) in learning-relevant brain regions of the newborn chick // *Neuroscience.* 2005. V. 133. № 3. P. 625–633.
39. Shepherd J.D., Bear M.F. New views of *Arc*, a master regulator of synaptic plasticity // *Nat. Neurosci.* 2011. V. 14. № 3. P. 279–284.
<https://doi.org/10.1038/nn.2708>
40. Härkönen J. Birth Order effects on educational attainment and educational transitions in West Germany // *Eur. Sociol. Rev.* 2014. V. 30. № 2. P. 166–179.
<https://doi.org/10.1093/esr/jct027>
41. Descalzi G., Chen T., Koga K. et al. Cortical GluK1 kainate receptors modulate scratching in adult mice // *J. Neurochem.* 2013. V. 126. № 5. P. 636–650.
<https://doi.org/10.1111/jnc.12351>
42. Kranzler H.R., Armeli S., Wetherill R. et al. Self-efficacy mediates the effects of topiramate and *GRIK1* genotype on drinking // *Addict. Biol.* 2016. V. 21. № 2. P. 450–459.
<https://doi.org/10.1111/adb.12207>

Stress-Associated Cognitive Functioning Is Controlled by Variations in Synaptic Plasticity Genes

A. V. Kazantseva^{a, *}, R. F. Enikeeva^a, A. R. Romanova^b, S. B. Malykh^{c, d},
S. I. Galyautdinova^b, and E. K. Khusnutdinova^{a, d}

^aInstitute of Biochemistry and Genetics, Ufa Federal Research Centre of the Russian Academy of Sciences, Ufa, 450054 Russia

^bDepartment of General Psychology, Department of Biology, Bashkir State University, Ufa, 450074 Russia

^cPsychological Institute of Russian Academy of Education, Moscow, 125009 Russia

^dLomonosov Moscow State University, Moscow, 119991 Russia

*e-mail: kazantsa@mail.ru

The difficulties frequently caused by the presence of high stress sensitivity during performing mathematical operations (mathematical anxiety, MA) in a modern high-tech society represent the important problem for both individual success and economic well-being of a society. However, to date no molecular-genetic studies were published with respect to variations in math anxiety. According to “generalist genes hypothesis”, the genes involved in regulation of cognitive functioning and stress-associated component, including *SNAP25*, *ARC*, and *GRIK1*, might be of interest for the unraveling the genetic nature of MA. Considering the necessity to include stress-related environmental factors into analysis, the present study aimed to estimate both the main effect of *SNAP25* (*rs1051312*, *rs363050*), *ARC* (*rs2234911*), and *GRIK1* (*rs2832407*) and G × E interactions in individual differences in MA in 523 healthy individuals without cognitive decline considering sex- and ethnicity-related differences. The association of *SNAP25 rs363050**G with higher MA was observed in Tatars ($P = 0.014$, $P_{FDR} = 0.041$, $r^2 = 0.044$). As a result of multiple regression analysis, G × E model including *ARC* (*rs2234911*)* Order of birth affecting MA level was established ($\beta_{ST} = 0.17$, $r^2 = 0.017$, $P = 0.049$). Data obtained evidence in the involvement of the *SNAP25* and *ARC* genes in MA level regulation at both cognitive level and via individual stress response caused by increased anxiety.

Keywords: cognitive ability, anxiety, cognitive functions, SNP, association analysis, early genes, calcium channels, glutamate.