

УДК 612.01

ВЛИЯНИЕ СТРЕССА И ГЕНЕТИЧЕСКОЙ ПРЕДРАСПОЛОЖЕННОСТИ НА СИМПТОМЫ ПСИХОПАТОЛОГИИ

© 2022 г. Г. Г. Князев^{1, *}, А. В. Бочаров^{1, 2}, А. Н. Савостьянов^{1, 2, 3}, Е. А. Прошина¹

¹Федеральное государственное бюджетное научное учреждение “Научно-исследовательский институт нейронаук и медицины”, Новосибирск, Россия

²Новосибирский государственный университет, Новосибирск, Россия

³Федеральный исследовательский центр институт цитологии и генетики СО РАН, Новосибирск, Россия

*e-mail: knyazev@physiol.ru

Поступила в редакцию 31.10.2021 г.

После доработки 04.04.2022 г.

Принята к публикации 26.04.2022 г.

Литературные данные свидетельствуют о том, что присутствие S-аллеля гена транспортера серотонина (5-HTTLPR) связано с повышенным риском развития депрессии у лиц, которые в недалеком прошлом испытывали влияние стресса. Однако существует много работ, в том числе метаанализов, в которых подобная ассоциация не подтверждается. Несогласованность результатов можно отчасти объяснить тем, что связь между полиморфизмом 5-HTTLPR, стрессовыми жизненными событиями и симптомами психических расстройств может быть не столь прямой и очевидной. В данной работе мы провели анализ механизмов взаимодействия полиморфизма 5-HTTLPR с уровнем стрессовых жизненных событий в их влиянии на возникновение симптомов психических расстройств через промежуточные переменные, в качестве которых рассматривались показатели коннективности сетей покоя и способы регуляции эмоций. Было выявлено, что реакции мозга на повышенный уровень стресса не отличаются у носителей разных аллелей гена транспортера серотонина, но у носителей LL-генотипа эти реакции могут понижать вероятность возникновения депрессии, а у носителей S-аллеля, наоборот, ее провоцировать. Это различие объясняется тем, что у носителей LL-генотипа наблюдается тенденция к переосмыслению стрессовых ситуаций в менее негативном свете, что препятствует возникновению психопатологии, тогда как у носителей S-аллеля реакция на стресс сопровождается появлением повторяющихся навязчивых мыслей и тщетных попыток подавить их, что в конечном итоге может привести к депрессии.

Ключевые слова: 5-HTTLPR, депрессия, стресс, регуляция эмоций, подавление, переоценка, руминации, ЭЭГ, сети покоя

DOI: 10.31857/S0044467722040050

ВВЕДЕНИЕ

Хорошо известно, что некоторые люди сохраняют физическое и психическое здоровье в условиях стрессовых нагрузок, в то время как у других расстройства психики могут возникнуть из-за, казалось бы, незначительных затруднений. Очевидно, что кроме средовых факторов на психическое здоровье человека значимое влияние оказывают генетические особенности и способы реагирования на стресс. Изучение генотип-средового взаимодействия стало важной областью исследований в последние годы. Этому во многом спо-

собствовало распространение новых методов инструментальных исследований и анализа данных.

Серотониновая система является одной из наиболее значимых в патогенезе психических и в особенности аффективных расстройств. Нарушения функционирования серотонинергической системы в совокупности с неблагоприятными факторами внешней среды могут приводить к развитию антисоциального и агрессивного поведения (Dolan et al., 2001), склонности к суициду (Arango et al., 2003), депрессии (Lesch, 1997). Хорошо изучена тера-

пептическая эффективность серотонинергических препаратов при лечении депрессии (Northoff, 2013; Schloss, Williams, 1998; von Wolff et al., 2013).

Одним из наиболее часто рассматриваемых компонентов серотонинергической системы является транспортер серотонина. Варианты гена транспортера серотонина (5-HTTLPR) включают короткий (S) и длинный (L) аллели (Lesch et al., 1996), которые связаны с разной эффективностью транскрипции. Дополнительно L-аллель содержит A/G-однонуклеотидный полиморфизм, вариант LG по функциям подобен S-аллелю (Hu et al., 2005). Исследования лиц, подвергшихся влиянию стрессовых ситуаций, показали, что присутствие S-аллеля у этих лиц увеличивает риск возникновения депрессии (Caspi et al., 2003, 2010). Было высказано предположение, что носители S-аллеля более восприимчивы к негативным последствиям стресса (Beevers et al., 2009). В ряде ранних метаанализов не подтвердилось наличие взаимодействия между 5-HTTLPR и стрессом в их влиянии на возникновение депрессии (Munafò et al., 2009; Risch et al., 2009). Более поздние метаанализы обнаружили небольшой, но статистически значимый эффект (например, Clarke et al., 2010; Sharpley et al., 2014). В работе Sharpley и коллег (2014) отмечается, что почти 26% исследований не показали существенной ассоциации между 5-HTTLPR, стрессом и депрессией, а при изучении методологии этих исследований не было выявлено каких-либо ошибок. Низкая воспроизводимость результатов исследований и тот факт, что при полногеномном поиске ассоциаций большинство предыдущих выводов о генах-кандидатах не подтверждается (например, (Bosker et al., 2010)), привели некоторых исследователей к предположению, что значительная часть эффектов, выявленных при исследовании генов-кандидатов, на самом деле являются ложноположительными (Duncan, Keller, 2011). Некоторые авторы оспаривают целесообразность исследования генов-кандидатов в целом (Abbott, 2008). В других работах, однако, утверждается, что изучение генов-кандидатов чрезвычайно полезно при изучении биологических систем, которые участвуют в патологическом процессе, и в которых этот ген-кандидат оказывает свое влияние (Meyer-Lindenberg, 2012), что особенно характерно для 5-HTTLPR.

Результаты исследований подтверждают, что проще выявить влияние генов-кандидатов на данные нейровизуализации, чем на поведенческие фенотипы (Meyer-Lindenberg, 2012). В фМРТ-исследованиях была обнаружена большая реактивность миндалины в ответ на негативные эмоциональные стимулы у носителей S-аллеля (Hariri et al., 2002; Munafò et al., 2009; Schinka et al., 2004; Sen et al., 2004; Thomason et al., 2010). Похожий эффект обнаружен и в ЭЭГ-исследованиях (Parousek et al., 2013). Было также показано более выраженное влияние стресса на активность лобных областей мозга у носителей S-аллеля (Selvaraj et al., 2011), а также на показатели коннективности между ключевыми областями, участвующими в регуляции эмоций (Dannlowski et al., 2010; Hariri et al., 2002; Ma et al., 2014). Так, было обнаружено влияние полиморфизма 5-HTTLPR на силу функциональных связей между миндалиной и областями префронтальной коры (Holmes, 2008; Pezawas et al., 2005), она была снижена у носителей S-аллеля (Beevers et al., 2010; Gillihan et al., 2010; Heinz et al., 2005; Pezawas et al., 2005). Было выдвинуто предположение, что носители S-аллеля испытывают трудности с регуляцией эмоций, поскольку коннективность в кортико-лимбических цепях имеет решающее значение для регуляции эмоций, кроме того, была обнаружена ее связь с личностными чертами, связанными с тревожностью (Pezawas et al., 2005).

Действительно, некоторые исследования продемонстрировали связь между S-аллелем и трудностью отвлечения от эмоциональных стимулов (Beevers et al., 2009, 2010; Gilman et al., 2015). В целом показатели коннективности оказались лучшими предикторами эффектов 5-HTTLPR, чем показатели активности мозга (Meyer-Lindenberg, 2009).

Изучение показателей коннективности в состоянии покоя выявило наличие в мозге функционально связанных сетей, которые были названы сетями покоя (resting state networks) (Fox, Raichle, 2007). Активность большинства сетей покоя повышается во время выполнения задач, требующих внимания к внешним стимулам, они были названы сетями, положительно связанными с задачами (task-positive networks, TPN) (Fox et al., 2005). Единственной сетью, снижающей свою активность во время выполнения таких задач, является “сеть режима работы по умолчанию” или “дефолт-система мозга” (default

mode network, DMN), участвующая в процессах внутреннего внимания (Raichle et al., 2001). Показано, что депрессия связана с нарушением баланса активности DMN и TPN (Hamilton et al., 2011; Knyazev et al., 2016, 2018).

Мы исходили из предположения, что влияние генотип-средового взаимодействия (5-HTTLPR \times уровень стрессовых событий) на появление симптомов психических расстройств опосредуется балансом активности DMN и TPN, который определяет преобладание адаптивных или неадаптивных стилей преодоления стресса. Для проверки этого предположения был использован анализ медиации (Baron, Kenny, 1986), который допускает, что связь между независимой и зависимой переменной опосредуется третьей переменной, так называемым медиатором, который находится под влиянием независимой переменной и, в свою очередь, влияет на зависимую переменную. Таким образом, анализ медиации может способствовать лучшему пониманию механизма взаимосвязи между независимой и зависимой переменной, когда они не имеют очевидной прямой связи. В данной работе объединены результаты двух ранее проведенных исследований (Knyazev et al., 2017, 2018), которые будут описаны и обсуждены ниже.

Исследование № 1. Влияние взаимодействия (5-HTTLPR \times уровень стрессовых событий) на симптомы психических расстройств медируется показателями коннективности сетей покоя

Целью исследования было проверить, действительно ли электрофизиологические показатели коннективности сетей покоя опосредуют эффекты взаимодействия (5-HTTLPR \times уровень стрессовых событий) на симптомы психических расстройств (по опроснику SRQ-20). Учитывая существующие данные о связанных с депрессией изменениях баланса между дефолт-системой мозга (DMN) и сетями, положительно связанными с задачами (TPN), две сети были выбраны для анализа: DMN и сеть определения значимости (salience network, SAL). Последняя сеть включает дорзальную переднюю поясную кору и орбитальную лобно-островковую кору (Seeley et al., 2007). Сеть определения значимости активируется во время задач, требующих внимания, и ассоциируется с уровнем тревожности (Seeley et al., 2007). DMN вклю-

чает заднюю поясную кору/предклинье (PCC), медиальную префронтальную кору (MPFC), нижнюю теменную дольку (IPL), нижнюю височную извилину и другие области. Предположительно, к функциям DMN относятся самосознание, социальное познание, планирование отношений с другими людьми (Mitchell, 2006). Обе сети имеют обширные серотонинергические проекции (Puig and Gullledge, 2011), поэтому весьма вероятно, что 5-HTTLPR может повлиять на их функционирование.

Выборка

Объем выборки составил 113 человек (средний возраст 25.16 ± 8.9 , 63% женщин). Большую часть выборки составили студенты и магистранты (55%), 35% — люди с высшим образованием (учителя, врачи и сотрудники университета), остальные — квалифицированные работники физического труда. Критерии исключения: наличие в анамнезе неврологических или психических расстройств, алкогольной или наркотической зависимости, лечение вазоактивными или психотропными препаратами. Перед исследованием у испытуемых было получено письменное информированное согласие. Процедуры исследования были одобрены этическим комитетом НИИНМ.

Генотипирование

Для выделения ДНК были использованы клетки буккального эпителия. Полиморфизм определялся методом аллель-специфичной полимеразной цепной реакции (ПЦР) с помощью праймеров 50-ggcgttgccgctctgaattgc-30 и 50-gagggactg agctggacaaccac-30 (Lesch, 1996). Далее продукты ПЦР были разделены при помощи электрофореза в агарозном геле. Размеры S- и L-аллелей 5-HTTLPR соответствовали 489 и 529 п.н. соответственно. Для определения LA/LG-полиморфизма продукты амплификации были гидролизированы в течение 3 часов с MspI-эндонуклеазой. Размер продуктов гидролиза для LA-аллеля составляли 340, 127 и 62 п.н. Для LG-аллеля же их размеры составляли 174, 166, 127 и 62 п.н. Носители LG-аллеля были включены в группу носителей S-аллеля, так как, согласно литературным данным, они схожи функционально (Hu, 2005).

Оценка уровня психосоциального стресса

Уровень стрессовых жизненных событий измерялся по шкале Холмса-Рэя, которая содержит вопросы о том, какие события присутствовали в последние два года жизни испытуемого (всего 43, включая как смерть членов семьи, так и незначительные нарушения закона) (Holmes, Rahe, 1967). Каждому событию присваивается коэффициент, коэффициенты отмеченных событий суммируются. Симптомы психических расстройств оценивались с помощью самоотчетного опросника SRQ-20 (Self-Reporting Questionnaire), разработанного ВОЗ (Beusenberg, Orley, 1994), который оценивает набор “невротических” симптомов, включая депрессию, тревогу и соматические проблемы. Альфа Кронбаха SRQ-20 в текущей выборке составила 0.91.

Процедура записи ЭЭГ

Во время записи ЭЭГ участники находились в звуконепроницаемой тускло освещенной комнате. Их попросили свести к минимуму движения и моргания глаз. Процедура состояла из пяти 1-минутных записей с закрытыми глазами и пяти 1-минутных записей с открытыми глазами, чередующихся попеременно. Во время состояния с открытыми глазами участников просили смотреть на пустой компьютерный экран, расположенный на расстоянии 120 см от участника. Только последнее условие использовалось для анализа, что основано на наблюдении, что коннективность состояния покоя уменьшается при закрытых глазах по сравнению с состоянием открытых глаз (Van Dijk et al., 2009).

Для записи ЭЭГ использовалась шапочка Quik-Cap128 NSL с 118 электродами, расположенными по международной системе 10–10. Одновременно фиксировалась электроокулограмма. Использовался усилитель “Neuroscan” (США) с аналоговым полосовым фильтром 0.1–100 Гц. Частота дискретизации была 1000 Гц. Для измерения положения каждого электрода и трех фидуциарных точек (назион и две преаурикулярные точки) использовался дигитайзер “Polhemus Fastrak 3D SPACE”. В качестве заземления использовался лобно-центральный электрод, а в качестве референта использовался электрод Cz. Сопротивление электродов было равным 5 кОм или ниже. Данные ЭЭГ были приведены к усредненному референту, артефакты устранялись с помощью анализа независимых компонент с

использованием набора функций EEGLab (<http://www.sccn.ucsd.edu/eeglab/>).

Анализ данных ЭЭГ

В большинстве опубликованных исследований, посвященных электрофизиологическим коррелятам сетей покоя, наиболее значимые результаты были обнаружены для альфа-диапазона (Ben-Simon et al., 2008; Brookes et al., 2011, 2012; Chen et al., 2012; de Pasquale, Marzetti, 2014; Knyazev et al., 2011; Luckhoo et al., 2012; Sadaghiani et al., 2010, 2012; Wens et al., 2014). Таким образом, нами рассматривался только альфа-диапазон. Границы альфа-диапазона были определены для каждого участника отдельно с использованием индивидуального альфа-пика (Doppelmayr et al., 1998), методология описана у Lansbergen (2011). ЭЭГ-данные были отфильтрованы в полученных границах с использованием фильтра Баттерворта и функции `filtfilt` Matlab.

Для создания модели головы использовался метод граничных элементов (Fuchs et al., 2001). Кортикальная сеть содержала 5124 вершины и была получена из шаблона сетки, основанной на модели мозга Монреальского неврологического института (MNI). Положение отдельных электродов определялось по данным фидуциарных точек и измеренным координатам электродов. Вышеуказанные процедуры осуществлялись с помощью программы SPM-12 (<http://www.fil.ion.ucl.ac.uk/spm/>). Пространственная фильтрация методом бимформера (Van Veen et al., 1997) выполнялась с использованием набора инструментов SPM-12 (DAiSS, <https://code.google.com/p/spm-beamforming-toolbox/>). Ковариационные матрицы были рассчитаны с использованием 5-минутных данных ЭЭГ состояния покоя с открытыми глазами. Экспериментальные условия, при которых в состоянии покоя сменяются фазы открытых и закрытых глаз, связаны с умеренным уровнем возбуждения и поэтому считаются оптимальными для изучения психических процессов, свойственных человеку от природы (Gale, 1983). Кроме того, это предотвращает возникновение состояния дремы (при закрытых глазах), либо усталость глаз (при открытых глазах). Регуляризация осуществлялась с помощью лямбда-значений 0.05% усредненной дисперсии сигнала по всем каналам (Litvak et al., 2010). Временной ряд каждого источника проецировался в направлении диполя, объясняющего наибольшую дисперсию,

что эквивалентно определению наибольшего собственного вектора (Ahlfors et al., 2010).

Корреляционный анализ на основе метода семени

Из-за неопределенности обратной задачи (число датчиков на поверхности черепа намного меньше, чем число внутримозговых источников) при ее решении могут обнаружиться корреляции, не связанные с мозговой активностью (Schoffelen and Gross, 2009). Этот феномен называется утечкой сигнала. Для того чтобы найти оптимальное решение, был предложен ряд методов, которые позволяют минимизировать эффекты утечки сигнала. В данном исследовании реконструированные временные ряды всех вокселей были ортогонализированы по отношению к временному ряду seed-вокселя с использованием метода линейной регрессии (Hirp et al., 2012; Brookes et al., 2012). После коррекции утечки амплитудная огибающая была рассчитана как абсолютное значение комплексного сигнала, полученного с помощью преобразования Гильберта. Огибающая Гильберта усреднялась по окнам длиной 1 с (Brookes et al., 2011).

Мы использовали локализации seed-вокселей, которые были получены в ранее опубликованных фМРТ-исследованиях (x , y и z – координаты MNI в мм): медиальная префронтальная кора (MPFC, 1, 49, 2) и правый передний островок (AIns, 36, 24, 6), которые представляли DMN и SAL соответственно (Fox et al., 2005; Seeley et al., 2007). Из-за индивидуальных анатомических различий, неопределенности обратной задачи ЭЭГ и погрешности измерений координат электродов нет гарантии, что координаты seed-вокселей, полученные на основе опубликованных фМРТ-исследований, у каждого испытуемого попадут в пределы целевых сетей. В связи с этим при определении областей интереса (ROI) брались все воксели, которые находились в радиусе 10 мм от seed-вокселя.

Статистический анализ

Корреляции Пирсона были рассчитаны между временными рядами seed-вокселя и всеми остальными вокселями мозга. К полученным коэффициентам корреляции применялось Z -преобразование Фишера и центрирование для того, чтобы убрать между субъект-

ные различия в средней силе корреляций, которые могут быть довольно существенными (Nugent et al., 2015). Полученные карты коннективности были пространственно сглажены (FWHM 8 мм) и использовались для анализа эффектов медиации.

Использованный нами метод анализа медиации (The Mediation Effect Parametric Mapping) (Wager et al., 2008) основан на классической модели, в которой ассоциация предиктора X с медиатором M и ассоциация медиатора M с зависимой переменной Y сначала оцениваются с помощью метода линейной регрессии. Эффект медиации, то есть эффект X на Y , опосредованный M , рассчитывается как произведение двух полученных коэффициентов регрессии (Hayes, 2013).

Принимая во внимание существующие данные о том, что люди с хотя бы одним аллелем S могут иметь трудности с подавлением эмоциональных реакций (Beevers et al., 2010; Gillihan et al., 2010; Heinz et al., 2005; Lemogne et al., 2011; Pezawas et al., 2005), мы объединили носителей генотипов SL и SS и противопоставляли их носителям генотипа LL . Генотип $5-HTTLPR$, уровень стресса и их взаимодействие друг с другом использовались как предикторы, карты коннективности – как медиатор, а баллы $SRQ-20$ – как зависимая переменная. Пол и возраст были включены в модель как ковариаты. Предикторы и ковариаты центрировались по среднему значению. Статистическая значимость эффектов тестировалась с использованием методов, основанных на создании с помощью рандомизации модельных выборок (bias-corrected, accelerated bootstrap, 5000 повторений). Размеры кластеров, соответствующих уровням достоверности 0.005, 0.01 и 0.05, скорректированные на множественные сравнения (Family-wise error correction), определялись с помощью метода Монте-Карло, реализованного в программе AlphaSim (Forman et al., 1995), и были равны 2, 5 и 43 вокселя соответственно.

РЕЗУЛЬТАТЫ ИССЛЕДОВАНИЙ

Генотипы в выборке распределились следующим образом: 31 LL , 61 SL и 21 SS , что соответствовало равновесию Харди – Вайнберга ($v^2 = 0.88$, $df = 1$, $p = 0.348$). Односторонний дисперсионный анализ не выявил различий между носителями S -аллеля и гомозиготами по L -аллелю по выраженности симптомов психических расстройств. Анализ

Таблица 1. Описание кластеров, сила связи которых с DMN и SAL достоверно коррелировала с взаимодействием (генотип-среда) и оценками SRQ-20 при $p = 0.01$ (с поправкой на множественные сравнения, Family wise error correction)

Table 1. Description of clusters whose strength of association with DMN and SAL correlated significantly with the interaction (genotype by environment) and SRQ-20 scores at $p = 0.01$ (Family wise error corrected)

Путь	Характер эффекта	Локализация	$X Y Z$	Размер кластера	Z_{\max}
Дефолт-система мозга (DMN)					
Эффект А	Положительный	Островок	44 10 -1	516	6.63
	Отрицательный	Задняя поясная кора	-19 -60 3	1820	13.1
	Отрицательный	Ангулярная извилина	39 -58 33	1383	8.35
Эффект В	Положительный	Нижняя височная извилина	-45 -48 -5	3790	6.72
	Положительный	Задняя поясная кора	-17 -54 15	392	6.89
	Отрицательный	Средняя височная извилина	45 -62 11	1237	6.35
	Отрицательный	Верхняя лобная извилина	-11 -6 71	236	6.73
Эффект АВ	Отрицательный	Задняя поясная кора	-25 -58 9	67	4.13
Сеть определения значимости (SAL)					
Эффект А	Положительный	Поясная извилина	-17 4 45	6494	7.85
	Отрицательный	Нижняя затылочная извилина	15 -92 -11	897	7.77
Эффект В	Положительный	Нижняя лобная извилина	-55 18 9	2118	8.2
	Положительный	Прецентральная извилина	-15 -26 73	441	6.49
	Положительный	Парацентральная доля	7 -30 75	249	7.54
	Отрицательный	Верхняя височная извилина	49 -56 21	798	5.95
	Отрицательный	Задняя поясная кора	15 -44 11	1262	7.79
	Положительный	Верхняя височная извилина	41 -28 17	257	7.64
	Положительный	Средняя лобная извилина	-35 4 59	49	3.97

Примечание. X, Y, Z – MNI-координаты вершины кластера. Размер кластера указывает количество вокселей. Z_{\max} – максимальное значение Z статистики в кластере (Z -score).

Note: X, Y, Z – MNI-coordinates of cluster center. The cluster size shows the number of voxels. Z_{\max} – maximal Z value within the cluster.

с помощью общей линейной модели показал, что 5-HTTLPR-генотип достоверно опосредует влияние стрессовых событий на симптомы психических расстройств ($B = 0.018$, $SE = 0.007$, $p = 0.019$). Уровень стрессовых событий был значимо связан с симптомами психических расстройств у носителей S-аллеля ($B = 0.015$, $SE = 0.003$, $p < 0.001$), но не у L-гомозигот ($B = 0.003$, $SE = 0.007$, $p = 0.711$).

При анализе эффектов медиации коннективность с медиальной префронтальной корой первоначально рассматривалась в роли медиатора между генотип-средовым взаимодействием (5-HTTLPR \times уровень стрессовых событий) и симптомами психических расстройств. Был обнаружен достоверный негативный эффект медиации в кластере с центром около ретроспленальной коры (RSC)

(табл. 1). Уровень стрессовых событий был положительно связан с коннективностью этого кластера с MPFC у представителей LL-подгруппы, но не у носителей S-аллеля, а коннективность этого кластера с MPFC, в свою очередь, была положительно связана с симптомами психических расстройств у носителей S-аллеля, но отрицательно – у гомозигот по L-аллелю.

Анализ медиации для коннективности передней части островка (сеть выявления значимости) показал значимый положительный эффект в двух кластерах (табл. 1), один из которых был расположен в средней лобной извилине, а второй – в задней поясной коре (PCC). У носителей S-аллеля коннективность с AIns в обоих регионах была связана с уровнем стрессовых событий и симптомами

Таблица 2. Описание кластеров, сила связи которых с DMN и SAL достоверно коррелировали с уровнем стрессовых событий и баллами SRQ-20 у носителей S-аллеля при $p = 0.01$ (с поправкой на множественные сравнения, Family wise error correction)

Table 2. Description of clusters whose strength of association with DMN and SAL correlated significantly with stress event levels and SRQ-20 scores in S-allele carriers at $p = 0.01$ (Family wise error corrected)

Путь	Характер эффекта	Локализация	$X Y Z$	Размер кластера	Z_{\max}
Дефолт-система мозга (DMN)					
Эффект А	Положительный	Средняя затылочная извилина	-31 -76 5	8624	7.07
Эффект В	Положительный	Средняя затылочная извилина	-35 -82 1	5822	7.42
	Отрицательный	Средняя лобная извилина	23 36 -15	296	5.70
	Отрицательный	Прецентральная извилина	31 16 35	2430	7.06
	Отрицательный	Верхняя лобная извилина	-11 -4 73	408	8.61
Эффект АВ	Положительный	Средняя затылочная извилина	-35 -82 1	4327	5.12
Сеть определения значимости (SAL)					
Эффект А	Положительный	Нижняя теменная доля	-63 -38 25	948	7.17
	Отрицательный	Таламус	19 -32 9	2264	12.81
	Отрицательный	Парацентральная доля	15 -32 49	1763	11.42
Эффект В	Положительный	Медиальная лобная извилина	13 -28 55	388	6.05

Примечание. X, Y, Z – MNI-координаты вершины кластера. Размер кластера указывает количество вокселей. Z_{\max} – максимальное значение Z статистики в кластере (Z -score).

Note: X, Y, Z – MNI-coordinates of cluster center. The cluster size shows the number of voxels. Z_{\max} – maximal Z value within the cluster.

психических расстройств (положительно для первого кластера и отрицательно для второго). У гомозигот по L-аллелю эти ассоциации имели противоположную направленность.

Чтобы более тщательно изучить влияние 5-HTTLPR на отношения между уровнем стрессовых событий, коннективностью и симптомами психических расстройств, анализ медиации был проведен в двух группах (т.е. носителей S-аллеля и гомозигот по L-аллелю) отдельно. В этом случае уровень стрессовых событий использовался как предиктор, карты коннективности как медиатор и симптомы психических расстройств как зависимая переменная. Пол и возраст включались как ковариаты.

У носителей S-аллеля положительный эффект медиации был выявлен в большом кластере, расположенном в левой средней затылочной извилине, которая является частью дефолт-системы мозга (табл. 2). У носителей S-аллеля уровень стрессовых событий был положительно связан с коннективностью этого кластера с MPFC. Коннективность с MPFC, в свою очередь, была положительно ассоциирована с симптомами психических расстройств.

У гомозигот по L-аллелю отрицательный эффект медиации был обнаружен в кластере с центром в RSC (табл. 3). Уровень стрессовых событий в этой группе был положительно связан с коннективностью с MPFC-RSC, тогда как коннективность с MPFC-RSC была отрицательно связана с симптомами психических расстройств. Для сети определения значимости у обеих групп не было обнаружено значимых эффектов медиации.

ВЫВОДЫ

Было обнаружено, что показатели коннективности обеих сетей: дефолт-системы мозга и сети определения значимости – опосредовали эффект генотип-средового взаимодействия на симптомы психических расстройств. Примечательно, что эффект медиации был отрицательным для первой и положительным для второй сети. Это в целом соответствует информации о противоположных эффектах на коннективность дефолт-системы мозга и сети регуляции внимания при депрессии (Menon, 2011). Для дефолт-системы мозга отрицательный эффект медиации наблюдался в ретроспленальной коре. Эта область является ключевым узлом сети, кото-

Таблица 3. Описание кластеров, сила связи которых с DMN и SAL достоверно коррелировала с уровнем стрессовых событий и баллами SRQ-20 у носителей LL-генотипа при $p = 0.01$ (с поправкой на множественные сравнения, Family wise error correction)

Table 3. Description of clusters whose strength of association with DMN and SAL correlated significantly with stress event levels and SRQ-20 scores in LL-genotype carriers at $p = 0.01$ (Family wise error corrected)

Путь	Характер эффекта	Локализация	XYZ	Размер кластера	Z_{\max}	
Дефолт-система мозга (DMN)						
Эффект А	Положительный	Задняя поясная кора	-25 -56 13	5466	9.83	
	Отрицательный	Островок	41 -24 11	8908	13.11	
Эффект В	Положительный	Средняя лобная извилина	-31 46 5	890	6.03	
	Отрицательный	Прецентральная извилина	51 6 5	3040	8.58	
	Отрицательный	Средняя затылочная извилина	33 -82 19	1310	9.33	
	Отрицательный	Задняя поясная кора	-13 -70 5	470	8.01	
	Отрицательный	Островок	35 -34 23	463	5.94	
	Отрицательный	Задняя поясная кора	-11 -70 7	98	4.71	
Сеть определения значимости (SAL)						
Эффект А	Положительный	Верхняя височная извилина	-51 -8 -7	573	6.73	
	Положительный	Таламус	9 -26 7	218	7.31	
	Положительный	Постцентральная извилина	-65 -18 15	79	6.58	
	Положительный	Клаустрем	-25 -16 23	415	9.25	
	Отрицательный	Нижняя височная извилина	-35 -2 -45	124	6.08	
	Отрицательный	Верхняя височная извилина	59 -28 13	1460	8.93	
	Эффект В	Положительный	Медиальная лобная извилина	17 38 27	4022	7.03
		Положительный	Средняя лобная извилина	-45 42 15	1494	5.7
		Положительный	Верхняя лобная извилина	-15 16 65	231	6.56
		Отрицательный	Средняя височная извилина	-47 -62 17	3334	6.8
		Отрицательный	Средняя височная извилина	45 -60 3	3031	5.95
		Отрицательный	Лингвальная извилина	5 -66 1	108	6.17
		Отрицательный	Поясная извилина	-19 -20 39	300	7.0

Примечание. X, Y, Z – MNI-координаты вершины кластера. Размер кластера указывает количество вокселей. Z_{\max} – максимальное значение Z статистики в кластере (Z -score).

Note: X, Y, Z – MNI-coordinates of cluster center. The cluster size shows the number of voxels. Z_{\max} – maximal Z value within the cluster.

рая отвечает за эпизодическую память, навигацию, воображение и планирование будущего (Vann et al., 2009), а также имеет прочные функциональные и структурные связи с медиальной префронтальной корой (Greicius et al., 2009). Наше исследование показывает, что увеличенная сила связи между двумя этими областями в альфа-диапазоне ассоциирована с повышенными симптомами психических расстройств у носителей S-аллеля. У гомозигот по L-аллелю наблюдалась тенденция к противоположным эффектам. Первый эффект согласуется с данными, которые свидетельствуют о связи S-аллеля с депрессией, а депрессии – с повышенной коннективно-

стью дефолт-системы мозга (Hamilton et al., 2011, 2013; Menon, 2011; Knyazev et al., 2016, 2018). У гомозигот по L-аллелю (генотип, который у европеоидов считается менее подверженным депрессии) уровень социальных стрессовых событий был связан с повышенной коннективностью медиальной префронтальной и ретроспленальной коры. Однако эта повышенная коннективность была ассоциирована с симптомами психических расстройств. Таким образом, наблюдается отрицательный посреднический эффект медиации.

Исходя из результатов проведенного исследования, можно заключить, что положи-

тельный эффект медиации наблюдается у носителей S-аллеля для коннективности медиальной префронтальной коры и средней затылочной извилины, которая повышается в результате наличия стрессовых событий в недавнем прошлом, и это повышение связано с увеличением симптомов психических расстройств. Подводя итоги, можно заключить, что показатели коннективности обеих сетей покоя опосредовали эффект генотип-средового взаимодействия на симптомы психических расстройств, однако у представителей разных групп характер эффекта медиации был различным. Можно предположить, таким образом, что наблюдается не просто повышенная чувствительность к стрессу у носителей S-аллеля, а, скорее, у представителей этих двух генотипов имеют место различные способы преодоления стресса. Для проверки этого предположения было проведено исследование, описанное ниже.

Исследование № 2. Исследование стратегий преодоления стресса у представителей разных групп полиморфизма 5-HTTLPR

В этом исследовании проверялось предположение, согласно которому представители разных генотипов используют различные способы преодоления стресса. То есть взаимодействие полиморфизма 5-HTTLPR со стрессом может влиять не на симптомы депрессии непосредственно, а скорее на использование адекватных или неадекватных стратегий регуляции эмоций, что в конечном счете может привести к появлению симптомов депрессии.

Miu и соавт. обнаружили, что носители SS-генотипа демонстрируют повышенную социальную тревожность и пониженную способность сознательно пересмотреть свое отношение к стимулам, вызвавшим негативные эмоции (Miu et al., 2013). Такой способ реагирования на стресс называется переоценкой (reappraisal) (Giuliani, Gross, 2009; Sheppes, Gross, 2011; Szasz et al., 2011). Переоценка считается адекватным способом эмоциональной регуляции, в то время как к неадекватным относятся попытки подавления негативных эмоций (Wells et al., 1995) или навязчивое “прокручивание” в голове одних и тех же мыслей (Mellings, Alden, 2000; Rachmann, et al., 2000). Было показано, что влияние 5-HTTLPR на симптомы социальной тревожности было опосредовано переоцен-

кой вызывающих стресс факторов (Miu et al., 2013). Clasen и соавт. (2011) и Antypa и Van der Does (2010) обнаружили, что носители аллеля S имеют больше руминаций (навязчивых повторяющихся негативных мыслей) в условиях жизненного стресса по сравнению с гомозиготами по L-аллелю.

Целью настоящего исследования было проверить, связано ли сочетание определенного полиморфизма 5-HTTLPR и стрессовых событий в недавнем прошлом со стратегией регуляции эмоций (переоценкой или подавлением). Мы предположили, что стресс будет связан с когнитивной переоценкой у гомозигот по L-аллелю и с навязчивыми мыслями и попытками их подавления у носителей S-аллеля. В последней группе усиленное подавление мыслей в ответ на стресс предположительно связано с увеличением депрессивных симптомов.

Выборка

Объем выборки составил 156 человек, большая часть испытуемых принимала участие в эксперименте № 1 (средний возраст 26.6 ± 9.9 , 63% женщин). Перед исследованием у испытуемых было получено письменное информированное согласие. Процедуры исследования были одобрены этическим комитетом НИИНМ.

Генотипирование

Процедура генотипирования описана в эксперименте № 1.

Психометрические методы

Опросник депрессии Бека (BDI-II; Beck et al., 1996) обычно используется для оценки тяжести симптомов депрессии. Он состоит из 21 пункта и демонстрирует адекватную надежность и валидность (Beck et al., 1996). Шкала показала хорошую внутреннюю согласованность в текущем исследовании ($\alpha = 0.82$). Уровень стрессовых событий измерялся с помощью опросника Холмса – Рэя (Holmes, Rahe, 1967). Когнитивная переоценка была измерена с помощью соответствующей шкалы из опросника эмоциональной регуляции (Emotion regulation questionnaire, ERQ et al., 2003). Пример: “Когда я хочу почувствовать больше положительных эмоций, я меняю свои мысли о ситуации”. Эта корот-

кая (6 пунктов) шкала показала адекватную внутреннюю согласованность ($\alpha = 0.89$). Подавление измерялось с использованием соответствующей шкалы ERQ (4 элемента, $\alpha = 0.80$) и опросника White Bear Suppression Inventory (WBSI, Wegner, Zanakos, 1994). Шкала ERQ касается подавления эмоций и включают такие утверждения, как “Я храню эмоции в себе” и “Я контролирую свои эмоции, не выражая их”. WBSI измеряет подавление мыслей и состоит из 15 утверждений, например: “Есть вещи, о которых я предпочитаю не думать” и “У меня есть мысли, о которых я не могу перестать думать”. Последняя шкала продемонстрировала хорошую внутреннюю согласованность в текущем исследовании ($\alpha = 0.90$). Кроме того, опросник Ruminative Responses Scale (RRS, Treynor et al., 2003) использовался для оценки тенденции к руминации в ответ на негативные события. Он состоит из 22 пунктов, которые предназначены для описания своего состояния (например, “Я думаю: “Почему я так реагирую?””), описывают сосредоточенность на симптомах (например, “Я думаю о том, как мне трудно сконцентрироваться”), и сосредоточенность на возможных последствиях и причинах своего настроения (например, “Я думаю, что не смогу делать свою работу, если я не преодолю это”). Альфа Кронбаха данного опросника составила 0.93. Перевод и валидация опросников WBSI, ERQ и RRS осуществлялся Е.А. Дорошевой и Г.Г. Князевым в НИИ нейронаук и медицины (г. Новосибирск). Подробное описание можно найти в статье Е.А. Дорошевой и Г.Г. Князева (2017). Оригинальные версии всех методик находятся в свободном доступе.

Анализ медиации

Анализ проводился в SPSS с помощью программы PROCESS (Hayes, 2013), которая позволяет оценивать эффекты медиации и модерации. Статистическая значимость эффектов тестировалась с использованием методов, основанных на создании с помощью рандомизации модельных выборок (bias-corrected 95% bootstrapped confidence intervals, 5000 bootstrap samples). Этот метод более точен, чем традиционные подходы к анализу медиации, использующие линейную регрессию (например, Baron, Kenny, 1986), потому что не требует, чтобы данные соответствовали нормальному распределению (Hayes,

2013). Все переменные-предикторы были центрированы по среднему значению, что гарантирует, что коэффициенты для переменных, которые определяют произведение, будут интерпретируемыми в пределах диапазона данных (Hayes, 2013). Графики взаимодействия построены с помощью программного обеспечения “Interaction” (Soper, 2013).

РЕЗУЛЬТАТЫ ИССЛЕДОВАНИЙ

Генотипы распределились следующим образом: 43 LL (LA/LA), 84 SL (в том числе 71 LA/S и 13 LA/LG) и 29 SS (включая 23 S/S и 6 LG/LG). Группы генотипов для сравнения формировались аналогичным образом (SS + + SL против LL). Тест Пирсона показал, что распределение мужчин и женщин значительно не различалось в двух группах ($\chi^2 = 1.9$, $p = 0.195$). Независимые Т-тесты не выявили значимой разницы между этими двумя группами по любой переменной (все $p > 0.05$).

Баллы депрессии (BDI-II), уровень социальных стрессовых событий, подавление мыслей (определяемое с помощью WBSI) и руминация коррелировали друг с другом, тогда как переоценка не показала значимых корреляций. Подавление, измеренное с помощью ERQ, коррелировало только с WBSI-подавлением. Чтобы определить, является ли генотип 5-HTTLPR модератором связи между уровнем стрессовых событий и баллами депрессии, мы использовали Модель 1 в макросе Hayes 'PROCESS (см. Hayes, 2013). Эффект модерации оказался недостоверным (нестандартизованная $\beta = -0.009$, $SE = 0.009$, 95% CI = $[-0.027, 0.009]$, $t = -0.97$, $p = 0.332$).

Далее такой же анализ был проведен с использованием шкал регуляции эмоций в качестве независимых переменных. Значимый эффект взаимодействия 5-HTTLPR с уровнем стрессовых событий был выявлен для шкалы подавления WBSI (нестандартизованная $\beta = -0.03$, $SE = 0.01$, 95% CI = $[-0.05, -0.007]$, $t = -2.56$, $p = 0.011$) и переоценки (нестандартизованная бета = 0.0028, $SE = 0.0014$, 95% CI = $[0.0000, 0.0055]$, $t = 2.00$, $p = 0.048$), но не для руминаций (нестандартизованная бета = 0.00, $SE = 0.0007$, 95% CI = $[-0.0014, 0.0014]$, $t = 0.023$, $p = 0.981$) и подавления, измеренного с помощью ERQ (нестандартизованная $\beta = -0.0006$, $SE = 0.0013$, 95% CI = $[-0.0033, 0.0020]$, $t = -0.48$, $p = 0.628$).

Связь уровня стрессовых событий с подавлением по WBSI была значимой у носителей

S-аллеля (нестандартизованная $\beta = 0.3$, $SE = 0.006$, $95\% CI = [0.016, 0.039]$, $t = 4.78$, $p < 0.0001$), но не у носителей LL-генотипа (нестандартизованная $\beta = -0.0035$, $SE = 0.011$, $95\% CI = [-0.024, 0.018]$, $t = -0.33$, $p = 0.742$). В противоположность этому связь уровня стрессовых событий с переоценкой была значимой у LL-подгруппы (нестандартизованная $\beta = 0.0023$, $SE = 0.0012$, $95\% CI = [0.00, 0.0047]$, $t = 1.97$, $p = 0.05$), но не у носителей S-аллеля (нестандартизованная $\beta = -0.0005$, $SE = 0.0007$, $95\% CI = [-0.0019, 0.0010]$, $t = -0.61$, $p = 0.541$).

По мере роста уровня стрессовых событий показатели подавления WBSI имели тенденцию к увеличению у носителей аллеля S, тогда как баллы переоценки имели тенденцию к увеличению у носителей генотипа LL.

Затем были выполнены тесты модулируемой медиации с использованием Модели 7 в макросе Hayes' PROCESS (Hayes, 2013) с использованием асимметричных доверительных интервалов для непрямых эффектов (Efron, Tibshirani, 1993). Модерируемая медиация – это модель, в которой непрямой путь, через который X осуществляет влияние на Y, зависит от значения модератора (Hayes, 2013).

Значимый эффект модулируемой медиации был выявлен, когда подавление WBSI использовалось в качестве медиатора (нестандартизованная $\beta = -0.0094$, $SE = 0.0046$, $95\% CI = [-0.0194, -0.0014]$). Непрямое влияние уровня стрессовых событий на баллы депрессии, опосредованное подавлением WBSI, было значимым у носителей S-аллеля (нестандартизованная $\beta = 0.0083$, $SE = 0.0023$, $95\% CI = [0.0044, 0.0135]$), но не у носителей LL-генотипа (нестандартизованная $\beta = -0.0011$, $SE = 0.0039$, $95\% CI = [-0.0088, 0.0071]$). Тот же анализ не выявил значимых эффектов, когда переоценка (нестандартизованная $\beta = -0.0024$, $SE = 0.0022$, $95\% CI = [-0.0094, 0.0003]$) или подавление ERQ (нестандартизованная $\beta = -0.0005$, $SE = 0.0018$, $95\% CI = [-0.007, 0.0014]$) использовались в качестве медиаторов.

ВЫВОДЫ

Основной результат данного исследования заключается в том, что был обнаружен значимый эффект взаимодействия (5-HTTLPR \times уровень стрессовых событий) на процессы подавления мыслей и переоценку. Примечательно, что ни основной эффект 5-HTTLPR,

ни эффект взаимодействия (5-HTTLPR \times уровень стрессовых событий) на баллы депрессии не были значимыми. Похоже, что основной эффект полиморфизма 5-HTTLPR связан со стратегиями регуляции эмоций, помогающими справиться со стрессом. Предположительно, носители генотипа LL реагируют на стрессовые события, стараясь переоценить их значимость, что может защищать их от пагубного влияния стресса на психическое здоровье (Aldao et al., 2010; Gross, John, 2003; Joorman, Gotlib, 2010; Moore et al., 2008). У носителей S-аллеля стресс провоцирует появление навязчивых мыслей и безуспешных попыток их подавления, что связано с негативными последствиями для психического здоровья (Butler et al., 2003; Hu et al., 2003). Действительно, как показывают результаты проведенного анализа, подавление опосредует связь между уровнем стрессовых событий и баллами депрессии у носителей аллеля S. Подобные эффекты медиации наблюдались Clasen и соавт. (2011) и Antura и Van der Does (2010) в отношении руминаций: носители аллеля S имели больше руминаций в условиях стресса по сравнению с L-гомозиготами. В нашем исследовании подобного эффекта обнаружено не было, как и у Beevers и соавт. (2009). Эти различия можно объяснить культурными и этническими различиями между исследованными выборками.

ЗАКЛЮЧЕНИЕ

Обобщив результаты описанных исследований, мы приходим к выводу, что интерпретация влияния генотип-средового взаимодействия на психическое здоровье оказывается намного более сложной, чем предполагалось исходя из одних только поведенческих данных и результатов психологических опросников. Это может частично объяснять несоответствие выводов исследований, посвященных изучению стресса и депрессии у представителей разных генотипов 5-HTTLPR. Анализ медиации позволил проверить факторы, которые могут оказывать косвенное, неочевидное влияние на появление симптомов депрессии и тревоги.

Полученные результаты, в частности, позволяют предполагать, что на уровне мозга как гомозиготы по L-аллелю, так и носители S-аллеля сходным образом реагируют на стресс. Однако у носителей S-аллеля эти реакции способствуют развитию психопатологических

симптомов, а у гомозигот по L-аллелю понижают вероятность их возникновения. Кроме того, в стрессовой ситуации индивидуумы, гомозиготные по L-аллелю, склонны к переоценке ее значимости, что может противостоять пагубному воздействию стресса на психическое здоровье. У носителей S-аллеля стресс провоцирует появление повторяющихся навязчивых мыслей, за которыми следуют безуспешные попытки их подавления, что в данной группе выступает в качестве медиатора между уровнем стрессовых событий и депрессивными симптомами. Таким образом, полиморфизм 5-HTTLPR может не быть напрямую связан с депрессией и аффективными расстройствами, а скорее быть связанным с адаптивной или неадаптивной стратегией регуляции эмоций. Это не просто разная чувствительность к стрессу, а скорее различные способы преодоления стресса, которые различают носителей S-аллеля и гомозигот по L-аллелю.

ФИНАНСИРОВАНИЕ

Благодарности: при написании этой статьи авторы получали финансовую поддержку из бюджетной темы НИИНМ № АААА-А21-121011990039-2 и Российского фонда фундаментальных исследований (проект № 20-013-00404).

СПИСОК ЛИТЕРАТУРЫ

- Дорошева Е.А., Князев Г.Г.* Психометрические свойства трех опросников регуляции эмоций. Современные проблемы клинической психологии и психологии личности. 2017. 193–198.
- Abbott A.* Psychiatric genetics: the brains of the family. *Nature*. 2008. 454: 154–157.
- Ahlfors S.P., Han J., Belliveau J.W., Hamalainen M.S.* Sensitivity of MEG and EEG to source orientation. *Brain Topogr.* 2010. 23: 227–232.
- Aldao A., Nolen-Hoeksema S., Schweizer S.* Emotion regulation strategies across psychopathology: A meta-analytic review. *Clinical psychology review*. 2010. 30: 217–237.
- Antypa N., Van der Does A.J.W.* Serotonin transporter gene, childhood emotional abuse and cognitive vulnerability to depression. *Genes, Brain and Behavior*. 2010. 9: 615–620.
- Arango V., Huang Y.Y., Underwood M.D., Mann J.J.* Genetics of the serotonergic system in suicidal behavior. *J. Psychiatr. Res.* 2003. 37: 375–386.
- Baron R.M., Kenny D.A.* The moderator–mediator variable distinction in social psychological research: Conceptual, strategic, and statistical considerations. *Journal of Personality & Social Psychology*. 1986. 51: 1173–1182.
- Beck A.T., Steer R.A., Brown G.K.* Manual for the Beck Depression Inventory-II. San Antonio, TX: Psychological Corporation. 1996.
- Beevers C.G., Pacheco J., Clasen P., McGeary J.E., Schnyer D.* Prefrontal morphology 5-HTTLPR polymorphism and biased attention for emotional stimuli. *Genes Brain Behav.* 2010. 9: 224–233.
- Beevers C.G., Wells T.T., Ellis A.J., McGeary J.E.* Association of the serotonin transporter gene promoter region (5-HTTLPR) polymorphism with biased attention for emotional stimuli. *J Abnorm Psychol.* 2009. 118: 670–681.
- Ben-Simon E., Podlipsky I., Arieli A., Zhdanov A., Hendler T.* Never resting brain: simultaneous representation of two alpha related processes in humans. *PLoS ONE*. 2008. 3: e3984.
- Beusenbergh M., Orley J.* World Health Organization. A user's guide to the Self-reporting Questionnaire (SRQ). Geneva: Division of Mental Health World Health Organization. 1994.
- Bosker F.J., Hartman C.A., Nolte I.M., Prins B.P., Terpsstra P., Posthuma D., van Veen T., Willemsen G., DeRijk R.H., de Geus E.J., Hoogendijk W.J., Sullivan P.F., Penninx B.W., Boomsma D.I., Snieder H., Nolen W.A.* Poor replication of candidate genes for major depressive disorder using genome-wide association data. *Mol Psychiatry*. 2010. 16: 516–532.
- Brookes M.J., Liddle E.B., Hale J.R., Woolrich M.W., Luckhoo H., Liddle P.F., Morris P.G.* Task induced modulation of neural oscillations in electrophysiological brain networks. *NeuroImage*. 2012. 63: 1918–1930.
- Brookes M.J., Woolrich M., Luckhoo H., Price D., Hale J.R., Stephenson M.C., Barnes G.R., Smith S.M., Morris P.G.* Investigating the electrophysiological basis of resting state networks using magnetoencephalography. *Proc Natl Acad Sci U S A*. 2011. 108: 16783–16788.
- Butler E.A., Egloff B., Wilhelm F.H., Smith N.C., Erickson E.A., Gross J.J.* The social consequences of expressive suppression. *Emotion*. 2003. 3: 48–67.
- Caspi A., Hariri A.R., Holmes A., Uher R., Moffitt T.E.* Genetic sensitivity to the environment: the case of the serotonin transporter gene and its implications for studying complex diseases and traits. *Am J Psychiatry*. 2010. 167: 509–527.
- Caspi A., Sugden K., Moffitt T.E., Taylor A., Craig I.W., Harrington H., McClay J., Mill J., Martin J., Braithwaite A., Poulton R.* Influence of life stress on depression: moderation by a polymorphism in the 5-HTT gene. *Science*. 2003. 301: 386–389.
- Chen J.L., Ros T., Gruzeliier J.H.* Dynamic changes of ICA derived EEG functional connectivity in the resting state. *Hum Brain Mapp*. 2012. 34: 852–868.

- Clarke H., Flint J., Attwood A.S., Munafò M.R. Association of the 5-HTTLPR genotype and unipolar depression: a meta-analysis. *Psychol Med.* 2010. 40: 1767–1778.
- Clasen P.C., Wells T.T., Knopik V.S., McGueary J.E., Beevers C.G. 5-HTTLPR and BDNF Val66Met polymorphisms moderate effects of stress on rumination. *Genes, Brain and Behavior.* 2011. 10(7): 740–746.
- Dannlowski U., Konrad C., Kugel H., Zwitserlood P., Domschke K., Schoning S., Ohrmann P., Bauer J., Pyka M., Hohoff C., Zhang W., Baune B.T., Heindel W., Arolt V., Suslow T. Emotion specific modulation of automatic amygdala responses by 5-HTTLPR genotype. *NeuroImage.* 2010. 53: 893–898.
- De Pasquale F., Marzetti L. Temporal and spectral signatures of the default mode network. *Magnetoencephalography Berlin Heidelberg: Springer-Verlag.* 2014. p. 451–476.
- Dolan M., Anderson I.M., Deakin J.F.W. Relationship between 5-HT function and impulsivity and aggression in male offenders with personality disorders. *The British Journal of Psychiatry.* 2001. 178(4): 352–359.
- Doppelmayr M., Klimesch W., Pachinger T., Ripper B. Individual differences in brain dynamics: important implications for the calculation of event-related band power. *Biol Cybern.* 1998. 79: 49–57.
- Duncan L.E., Keller M.C. A critical review of the first ten years of candidate gene-by-environment interaction research in psychiatry. *Am J Psychiatry.* 2011. 168: 1041–1049.
- Efron B., Tibshirani R.J. An introduction to the bootstrap. Boca Raton, FL: CRC Press. 1993.
- Forman S.D., Cohen J.D., Fitzgerald M., Eddy W.F., Mintun M.A., Noll D.C. Improved assessment of significant activation in functional magnetic resonance imaging (fMRI): use of a cluster-size threshold. *Magn Reson Med.* 1995. 33: 636–647.
- Fox M.D., Raichle M.E. Spontaneous fluctuations in brain activity observed with functional magnetic resonance imaging. *Nat Rev Neurosci.* 2007. 8: 700–711.
- Fox M.D., Snyder A.Z., Vincent J.L., Corbetta M., Van Essen D.C., Raichle M.E. The human brain is intrinsically organized into dynamic anticorrelated functional networks. *Proc Natl Acad Sci USA.* 2005. 102: 9673–9678.
- Fuchs M., Wagner M., Kastner J. Boundary element method volume conductor models for EEG source reconstruction. *Clin Neurophysiol.* 2001. 112: 1400–1407.
- Gale A. Electroencephalographic studies of extraversion-introversion: a case study in the psychophysiology of individual differences. *Personality and Individual Differences.* 1983. 4: 371–380.
- Gillihan S.J., Rao H., Wang J., Detre J.A., Breland J., Sankoorikal G.M.V., Brodtkin E.S., Farah M.J. Serotonin transporter genotype modulates amygdala activity during mood regulation. *Soc Cogn Affect Neurosci.* 2010. 5: 1–10.
- Gilman T.L., Latsko M., Matt L., Flynn J., de la Cruz Cabrera O., Douglas D., Jasnow A.M., Coifman K.G. Variation of 5-HTTLPR and deficits in emotion regulation: a pathway to risk? *Psychol Neurosci.* 2015. 8: 397–413.
- Giuliani N., Gross J.J. *Reappraisal.* In D. Sander & K. Scherer (Eds.), Oxford companion to the affective sciences, New York, NY: Oxford University Press. 2009. 329–330.
- Greicius M.D., Supekar K., Menon V., Dougherty R.F. Resting-state functional connectivity reflects structural connectivity in the default mode network. *Cereb Cortex.* 2009. 19: 72–78.
- Gross J.J., John O.P. Individual differences in two emotion regulation processes: Implications for affect, relationships, and well-being. *Journal of Personality and Social Psychology.* 2003. 85: 348–362.
- Hamilton J.P., Chen M.C., Gotlib I.H. Neural systems approaches to understanding major depressive disorder: an intrinsic functional organization perspective. *Neurobiol Dis.* 2013. 52: 4–11.
- Hamilton J.P., Furman D.J., Chang C., Thomason M.E., Dennis E., Gotlib I.H. Default-mode and task-positive network activity in major depressive disorder: implications for adaptive and maladaptive rumination. *Biological Psychiatry.* 2011. 70: 327–333.
- Hariri A.R., Mattay V.S., Tessitore A., Kolachana B., Fera F., Goldman D., Egan M.F., Weinberger D.R. Serotonin transporter genetic variation and the response of the human amygdala. *Science.* 2002. 297: 400–403.
- Hayes A. An introduction to mediation moderation and conditional process analysis: A regression-based approach New York: Guilford. 2013.
- Heinz A., Braus D.F., Smolka M.N., Wrase J., Puls I., Hermann D., Klein S., Grusser S.M., Flor H., Schumann G., Mann K., Buchel C. Amygdala-prefrontal coupling depends on a genetic variation of the serotonin transporter. *Nat Neurosci.* 2005. 8: 20–21.
- Hipp J.F., Hawellek D.J., Corbetta M., Siegel M., Engel A.K. Large-scale cortical correlation structure of spontaneous oscillatory activity. *Nat Neurosci.* 2012. 15: 884–890.
- Holmes A. Genetic variation in cortico-amygdala serotonin function and risk for stress-related disease. *Neurosci Biobehav Rev.* 2008. 32: 1293–1314.
- Holmes T.H., Rahe R.H. The social readjustment rating scale. *J Psychosom Res.* 1967. 11: 213–218.
- Hu X., Oroszi G., Chun J., Smith T.L., Goldman D., Schuckit M.A. An expanded evaluation of the relationship of four alleles to the level of response to

- alcohol and the alcoholism risk. *Alcohol Clin Exp Res.* 2005. 29: 8–16.
- Joormann J., Gotlib I.H.* Emotion regulation in depression: Relation to cognitive inhibition. *Cognition and Emotion.* 2010. 24: 281–298.
- Knyazev G.G., Bazovkina D.V., Savostyanov A.N., Naumenko V.S., Kuznetsova V.B., Proshina E.A.* Suppression mediates the effect of 5-HTTLPR by stress interaction on depression. *Scandinavian journal of psychology.* 2017. 58(5): 373–378.
- Knyazev G.G., Savostyanov A.N., Bocharov A.V., Bazovkina D.V., Proshina E.A.* Resting State Networks Mediate the Effect of Genotype by Environment Interaction on Mental Health. *Neuroscience.* 2018. 369: 139–151.
- Knyazev G.G., Savostyanov A.N., Bocharov A.V., Tamozhnikov S.S., Saprigyn A.E.* Task-positive and task-negative networks and their relation to depression: EEG beamformer analysis. *Behavioral Brain Research.* 2016. 306: 160–169.
- Knyazev G.G., Savostyanov A.N., Bocharov A.V., Brak I.V., Osipov E.A., Filimonova E.A., Saprigyn A.E., Aftanas L.I.* Task-positive and task-negative networks in major depressive disorder: A combined fMRI and EEG study. *Journal of Affective Disorders.* 2018. 235: 211–219.
- Lansbergen M.M., Arns M., van Dongen-Boomsma M., Spronk D., Buitelaar J.K.* The increase in theta/beta ratio on resting state EEG in boys with attention-deficit/hyperactivity disorder is mediated by slow alpha peak frequency. *Prog Neuropsychopharmacol Biol Psychiatry.* 2011. 35: 47–52.
- Lemogne C., Gorwood P., Boni C., Pessiglione M., Lehericy S., Fossati P.* Cognitive appraisal and life stress moderate the effects of the 5-HTTLPR polymorphism on amygdala reactivity. *Hum Brain Mapp.* 2011. 32: 1856–1867.
- Lesch K.P., Meyer J., Glatz K., Flügge G., Hinney A., Hebebrand J., Klauck S.M., Poustka A., Poustka F., Bengel D., Mössner R., Riederer P., Heils A.* The 5-HT transporter gene-linked polymorphic region (5-HTTLPR) in evolutionary perspective: alternative biallelic variation in rhesus monkeys. *J Neural Transm.* 1997. 104(11-12): 1259–1266.
- Lesch K.P., Bengel D., Heils A., Sabol S.Z., Greenberg B.D., Petri S., Benjamin J., Muller C.R., Hamer D.H., Murphy D.L.* Association of anxiety-related traits with a polymorphism in the serotonin transporter gene regulatory region. *Science.* 1996. 274: 1527–1531.
- Litvak V., Eusebio A., Jha A., Oostenveld R., Barnes G.R., Penny W.D., Zrinzo L., Hariz M.I., Limousin P., Friston K.J., Brown P.* Optimized beamforming for simultaneous MEG and intracranial local field potential recordings in deep brain stimulation patients. *NeuroImage.* 2010. 50: 1578–1588.
- Luckhoo H., Hale J.R., Stokes M.G., Nobre A.C., Morris P.G., Brookes M.J., Woolrich M.W.* Inferring task-related networks using independent component analysis in magnetoencephalography. *NeuroImage.* 2012. 62: 530–541.
- Ma Y., Li B., Wang C., Shi Z., Sun Y., Sheng F., Zhang Y., Zhang W., Rao Y., Han S.* 5-HTTLPR polymorphism modulates neural mechanisms of negative self-reflection. *Cereb Cortex.* 2014. 24: 2421–2429.
- MacKinnon D., Krull J., Lockwood C.* Equivalence of the mediation confounding and suppression effect. *Prev Sci.* 2000. 1: 173–181.
- Mellings M.B., Alden L.E.* Cognitive processes in social anxiety: the effects of self-focus, rumination, and anticipatory processing. *Behaviour Research and Therapy.* 2000. 38: 243–257.
- Menon V.* Large-scale brain networks and psychopathology: a unifying triple network model. *Trends Cogn Sci.* 2011. 15: 483–506.
- Meyer-Lindenberg A.* Neural connectivity as an intermediate phenotype: brain networks under genetic control. *Hum Brain Mapp.* 2009. 30: 1938–1946.
- Meyer-Lindenberg A.* The future of fMRI and genetics research. *NeuroImage.* 2012. 62: 1286–1292.
- Mitchell J.P.* Mentalizing and Marr: an information processing approach to the study of social cognition. *Brain Res.* 2006. 1079: 66–75.
- Miu A.C., Vulturar R., Chiş A., Ungureanu L., Gross J.J.* Reappraisal as a mediator in the link between 5-HTTLPR and social anxiety symptoms. *Emotion.* 2013. 13(6): 1012.
- Moore S.A., Zoellner L.A., Mollenholt N.* Are expressive suppression and cognitive reappraisal associated with stress-related symptoms? *Behavior Research and Therapy.* 2008. 46: 993–1000.
- Munafò M.R., Durrant C., Lewis G., Flint J.* Gene X environment interactions at the serotonin transporter locus. *Biol Psychiatry.* 2009. 65: 211–219.
- Northoff G.* Gene brains and environment—genetic neuroimaging of depression. *Curr Opin Neurobiol.* 2013. 23: 133–142.
- Nugent A.C., Robinson S.E., Coppola R., Furey M.L., Zarate C.A.* Group differences in MEG-ICA derived resting state networks: application to major depressive disorder. *NeuroImage.* 2015. 118: 1–12.
- Papousek I., Reiser E.M., Schulte G., Fink A., Holmes E.A., Niederstatter H., Nagl S., Parson W., Weiss E.M.* Serotonin transporter genotype (5-HTTLPR) and electrocortical responses indicating the sensitivity to negative emotional cues. *Emotion.* 2013. 13: 1173–1181.
- Pezawas L., Meyer-Lindenberg A., Drabant E.M., Verchinski B.A., Munoz K.E., Kolachana B.S., Egan M.F., Mattay V.S., Hariri A.R., Weinberger D.R.* 5-HTTLPR polymorphism impacts human cingulate-amygdala interactions: a genetic susceptibility mechanism for depression. *Nat Neurosci.* 2005. 8: 828–834.

- Puig M.V., Gullledge A.T.* Serotonin and prefrontal cortex function: neurons networks and circuits. *Mol Neurobiol.* 2011. 44: 449–464.
- Rachmann S., Gruter-Andrew J., Shafran R.* Post-event processing in social anxiety. *Behaviour Research and Therapy.* 2000. 38: 611–617.
- Raichle M.E., MacLeod A.M., Snyder A.Z., Powers W.J., Gusnard D.A., Shulman G.L.* A default mode of brain function. *Proc Natl Acad Sci USA.* 2001. 98: 676–682.
- Risch N., Herrell R., Lehner T., Liang K.Y., Eaves L., Hoh J., Griem A., Kovacs M., Ott J., Merikangas K.R.* Interaction between the serotonin transporter gene (5-HTTLPR) stressful life events and risk of depression: a meta-analysis. *JAMA.* 2009. 301: 2462–2471.
- Sadaghiani S., Scheeringa R., Lehongre K., Morillon B., Giraud A.L., D'Esposito M., Kleinschmidt A.* Alpha-band phase synchrony is related to activity in the fronto-parietal adaptive control network. *J Neurosci.* 2012. 32: 14305–14310.
- Sadaghiani S., Scheeringa R., Lehongre K., Morillon B., Giraud A.L., Kleinschmidt A.* Intrinsic connectivity networks alpha oscillations and tonic alertness: a simultaneous electroencephalography/functional magnetic resonance imaging study. *J Neurosci.* 2010. 30: 10243–10250.
- Schinka J.A., Busch R.M., Robichaux-Keene N.* A meta-analysis of the association between the serotonin transporter gene polymorphism (5-HTTLPR) and trait anxiety. *Mol Psychiatry.* 2004. 9: 197–202.
- Schloss P., Williams D.C.* The serotonin transporter: a primary target for antidepressant drugs. *J Psychopharmacol.* 1998. 12: 115–121.
- Schoffelen J.M., Gross J.* Source connectivity analysis with MEG and EEG. *Hum Brain Mapp.* 2009. Jun; 30(6): 1857–65.
- Seeley W.W., Menon V., Schatzberg A.F., Keller J., Glover G.H., Kenna H., Greicius M.D.* Dissociable intrinsic connectivity networks for salience processing and executive control. *J Neurosci.* 2007. 27: 2349–2356.
- Selvaraj S., Godlewska B.R., Norbury R., Bose S., Turkheimer F., Stokes P.* Decreased regional gray matter volume in S0 allele carriers of the 5-HTTLPR triallelic polymorphism. *Mol Psychiatry.* 2011. 16(471): 472. 471–473.
- Sen S., Burmeister M., Ghosh D.* Meta-analysis of the association between a serotonin transporter promoter polymorphism (5-HTTLPR) and anxiety-related personality traits. *Am J Med Genet B Neuropsychiatr Genet.* 2004. 127B: 85–89.
- Sharpley C.F., Palanisamy S.K.A., Glyde N.S., Dillingham P.W., Agnew L.L.* An update on the interaction between the serotonin transporter promoter variant (5-HTTLPR) stress and depression plus an exploration of non-confirming findings. *Behav Brain Res.* 2014. 273: 89–105.
- Sheppes G., Gross J.J.* Is timing everything? Temporal considerations in emotion regulation. *Personality and Social Psychology Review.* 2011. 15: 319–331.
- Soper D.S.* Interaction [Computer software]. Fullerton: California State University. 2013. Retrieved 25 August 2017 from <http://www.danielsoper.com/Interaction/>
- Szasz P.L., Szentagotai A., Hofmann S.G.* The effect of emotion-regulation strategies on anger. *Behaviour Research and Therapy.* 2011. 49: 114–119.
- Thomason M.E., Henry M.L., Hamilton J.P., Joormann J., Pine D.S., Ernst M., Goldman D., Mogg K., Bradley B.P., Britton J.C., Lindstrom K.M., Monk C.S., Sankin L.S., Louro H.M., Gotlib I.H.* Neural and behavioral responses to threatening emotion faces in children as a function of the short allele of the serotonin transporter gene. *Biol Psychol.* 2010. 85: 38–44.
- Treynor W., Gonzalez R., Nolen-Hoeksema S.* Rumination reconsidered: A psychometric analysis. *Cognitive Therapy and Research.* 2003. 27: 247–259.
- Van Dijk K.R., Hedden T., Venkataraman A., Evans K.C., Lazar S.W., Buckner R.L.* Intrinsic functional connectivity as a tool for human connectomics: theory properties and optimization. *J Neurophysiol.* 2009. 103: 297–321.
- Van Veen B.D., van Drongelen W., Yuchtman M., Suzuki A.* Localization of brain electrical activity via linearly constrained minimum variance spatial filtering. *IEEE Trans Biomed Eng.* 1997. 44: 867–880.
- Vann S.D., Aggleton J.P., Maguire E.A.* What does the retrosplenial cortex do? *Nat Rev Neurosci.* 2009. 10: 792–802.
- Von Wolff A., Holzel L.P., Westphal A., Harter M., Kriston L.* Selective serotonin reuptake inhibitors and tricyclic antidepressants in the acute treatment of chronic depression and dysthymia: a systematic review and meta-analysis. *J Affect Disord.* 2013. 144: 7–15.
- Wager T.D., Davidson M.L., Hughes B.L., Lindquist M.A., Ochsner K.N.* Prefrontal-subcortical pathways mediating successful emotion regulation. *Neuron.* 2008. 59: 1037–1050.
- Wegner D.M., Zanakos S.* Chronic thought suppression. *Journal of Personality.* 1994. 62: 615–640.
- Wells A., Clark D.M., Salkovskis P., Ludgate J., Hackmann A., Gelder M.* Social phobia: the role of in situation safety behaviors in maintaining anxiety and negative beliefs. *Behavior Therapy.* 1995. 26: 153–161.
- Wens V., Mary A., Bourguignon M., Goldman S., Marty B., Op de Beeck M., Van Bogaerta P., Peigneux P., De Tiege X.* About the electrophysiological basis of resting state networks. *Clin Neurophysiol.* 2014. 125: 1711–1713.

IMPACT OF STRESS AND GENETIC PREDISPOSITION ON SYMPTOMS OF PSYCHOPATHOLOGY

G. G. Knyazev^{a, #}, A. V. Bocharov^{a, b}, A. N. Savostyanov^{a, b, c}, and E. A. Proshina^a

^a*Federal State Budgetary Scientific Institution "Scientific Research Institute of Neurosciences and Medicine",
Novosibirsk, Russia*

^b*Novosibirsk State University, Novosibirsk, Russia*

^c*Federal Research Center Institute of Cytology and Genetics, SB RAS, Novosibirsk, Russia*

[#]*e-mail: knyazev@physiol.ru*

Existing evidence suggests that the presence of the S allele of the serotonin transporter gene (5-HTTLPR) is associated with an increased risk of depression in individuals who have a recent history of stress. However, there are many studies, including meta-analyses, that do not support such an association. The inconsistency of the results can be partly explained by the fact that the association between 5-HTTLPR polymorphism, stressful life events, and symptoms of psychiatric disorders may not be so direct and obvious. In this study, we analyzed mechanisms of interaction between 5-HTTLPR polymorphism and the level of stressful life events in their influence on the occurrence of mental disorder symptoms through intervening variables, which were considered indicators of resting network connectivity and modes of emotion regulation. It was found that brain reactions to elevated stress levels do not differ among carriers of different alleles of the serotonin transporter gene, but in LL-genotype carriers these reactions may decrease the probability of depression, while in S-allele carriers, on the contrary, increase it. This difference is explained by the fact that LL-genotype carriers tend to rethink stressful situations in a less negative light, which prevents the emergence of psychopathology, whereas S-allele carriers have stress reactions accompanied by recurrent intrusive thoughts and futile attempts to suppress them, which can eventually lead to depression.

Keywords: 5-HTTLPR, depression, stress, emotion regulation, suppression, reappraisal, rumination, EEG, resting state networks