

*На правах рукописи*

**ПРОШИНА ЕКАТЕРИНА АЛЕКСАНДРОВНА**

**АССОЦИАЦИЯ ПОЛИМОРФИЗМА ГЕНА ТРАНСПОРТЕРА  
СЕРОТОНИНА С ТОПОЛОГИЧЕСКОЙ ОРГАНИЗАЦИЕЙ  
ОСЦИЛЛЯТОРНЫХ СЕТЕЙ МОЗГА**

**19.00.02 – Психофизиология**

**АВТОРЕФЕРАТ**

**диссертации на соискание ученой степени**

**кандидата биологических наук**

**Новосибирск – 2021**

Работа выполнена в лаборатории дифференциальной психофизиологии Федерального государственного бюджетного научного учреждения «Научно-исследовательский институт нейронаук и медицины» (НИИНМ), г. Новосибирск.

**Научный руководитель** – Геннадий Георгиевич Князев, д-р биол. наук, главн. науч. сотр., заведующий лабораторией дифференциальной психофизиологии НИИНМ.

**Официальные оппоненты:**

**Елена Васильевна Шарова**, д-р биол. наук, заведующая лабораторией общей и клинической нейрофизиологии ФГБУН "Институт высшей нервной деятельности и нейрофизиологии" РАН, г. Москва;

**Михаил Евгеньевич Мельников**, канд. биол. наук, старший науч. сотр. Федерального государственного бюджетного научного учреждения «Федеральный исследовательский центр фундаментальной и трансляционной медицины» (ФИЦ ФТМ), «Научно-исследовательский институт молекулярной биологии и биофизики» (НИИ МББ), г. Новосибирск.

**Ведущая организация** – Федеральное государственное бюджетное учреждение науки «Институт мозга человека им. Н.П. Бехтеревой» РАН, г. Санкт-Петербург.

**Защита диссертации состоится** «\_\_\_\_\_» \_\_\_\_\_ 2021 г. в \_\_\_\_\_ часов на заседании диссертационного совета Д 001.014.02 на базе ФГБНУ «Научно-исследовательский институт нейронаук и медицины» по адресу: 630117, г. Новосибирск, ул. Тимакова, 4, а/я 237. Телефон: (383) 335-98-01. Факс: (383) 335-97-54. E-mail: dissovet@physiol.ru

С диссертацией можно ознакомиться в библиотеке и на сайте ФГБНУ НИИНМ [www.physiol.ru](http://www.physiol.ru) (бывшего Ин-та физиологии и фундаментальной медицины).

Автореферат разослан \_\_\_\_\_ 2021 г.

Ученый секретарь диссертационного совета,  
д-р биол. наук

В.Н. Мельников

## ВВЕДЕНИЕ

### Актуальность исследования

Транспортер серотонина (5-hydroxytryptamine transporter, 5-НТТ) является одним из маркеров индивидуальной вариабельности серотонинергической функции, в связи с чем он привлекает значительное внимание исследователей. Его функция заключается в удалении серотонина из синаптической щели, таким образом происходит регуляция величины и продолжительности действия серотонина на специфические рецепторы (Blakely et al., 1994; Lesch, 1997). Так как серотонин является одним из основных нейромедиаторов и вовлечен в регуляцию множества физиологических функций, нарушение работы серотониновой системы мозга может приводить к развитию широкого спектра психических расстройств, например, депрессии (Lesch, 1997) и суицидальному поведению (Arango et al., 2003).

Транспортер серотонина человека кодируется геном SLC6A4, который локализован на 17-й хромосоме (17q11.2) (Gelernter, 1995). Промотор гена 5-НТТ у человека содержит расположенные в –1000 пар нуклеотидов (п.н.) от сайта инициации транскрипции вариабельные повторы элементов длиной 22 п.н. Короткий аллель (S) состоит из 14 повторов, а длинный аллель (L) из 16 (Murphy et al., 2004). Кроме того, L-аллель содержит одноцепочечный полиморфизм A/G, причем аллель Lg функционально подобен S-аллелю (Hu, 2005). Современные исследования показали, что присутствие S-аллеля гена транспортера серотонина (5-НТТLPR, serotonin-transporter-linked polymorphic region), связанного с пониженной транскрипционной эффективностью (Lesch et al., 1996), увеличивает риск возникновения депрессии у лиц, ранее подвергшихся влиянию стрессовых ситуаций (Caspi et al., 2003). Была обнаружена взаимосвязь S-аллеля с нейротизмом (Lesch et al., 1996), личностными характеристиками, связанными с тревожностью (Sen et al., 2004), суицидальным поведением (обзор Li, He, 2007). Предполагается, что носители короткого аллеля 5-НТТLPR более восприимчивы к событиям жизненного стресса, что может приводить к развитию аффективных патологий (Beevers et al., 2009). В тоже время в ряде мета-анализов не было обнаружено взаимосвязи между 5-НТТLPR и стрессовыми ситуациями в прогнозировании депрессии (например, Munafò et al., 2009; Risch et al., 2009). Более поздние мета-анализы обнаружили небольшой, но статистически значимый

эффект: у носителей S-аллеля, переживших стресс, впоследствии с большей вероятностью развивалась депрессия, чем у L-гомозигот (например, Clarke et al., 2010; Sharpley et al., 2014). Однако было бы ошибочным считать наличие S-аллеля фактором, связанным лишь с уязвимостью к стрессовым ситуациям, приводящей к развитию ряда психических расстройств. Существуют данные, доказывающие связь S-аллеля с рядом преимуществ, например, носители S-аллеля эффективнее, чем L-гомозиготы, справляются с когнитивными задачами (обзор Homberg, Lesch, 2011), с большей выгодой для себя выходят из ситуаций риска (Crisan et al., 2009, Kuhnen, Chiao, 2009), а также S-гомозиготы обладают более высоким IQ (Volf et al., 2015). Носители S-аллеля быстрее учатся избегать стимулы наказания (Finger et al., 2007). В ситуации с низкой вероятностью выигрыша они предпочитают не рисковать, а в ситуации с высокой вероятностью выигрыша склонны идти на риск (Roiser et al., 2006). Большинство данных, свидетельствующих о превосходстве носителей S-аллеля в ряде когнитивных задач, можно найти в обзоре Homberg и Lesch (2011).

Несмотря на то, что изучению полиморфизма 5-HTTLPR посвящено значительное количество работ, наблюдается некоторая противоречивость результатов, заключающаяся в том, что некоторые исследования опровергают выводы, сделанные в других исследованиях. Другой особенностью, требующей внимания, является то, что присутствие S-аллеля ассоциировано одновременно с уязвимостью перед развитием психических заболеваний и с некоторым превосходством в интеллектуальной сфере. Среди возможных причин противоречивости результатов исследований можно отметить использование разных видов психологических опросников, а также неоднородность выборок. В связи с этим существует необходимость установления эндофенотипических ЭЭГ предикторов свойств осцилляторных сетей, ассоциирующихся с полиморфизмом 5-HTTLPR. Изучение влияния генетических факторов на поведенческие фенотипы или клинические симптомы представляет собой большую сложность, поэтому логичным представляется поиск промежуточных звеньев, находящихся между генетическими характеристиками и внешними проявлениями. Эндофенотипы более непосредственно отражают влияние генов (Gottesman, Shields, 1972; Gottesman, Gould, 2003). По нашему мнению, исследования физиологических особенностей на уровне мозга у носителей разных генотипов 5-HTTLPR позволят получить более объективные данные о соотношениях между генетическими и функциональными характеристиками человека.

Исследования подтверждают, что проще выявить влияние генов-кандидатов на данные нейровизуализации, чем на поведенческие фенотипы (Meyer-Lindenberg, 2012). Отличия в обнаруженных эндофенотипах могут отражать уязвимость или, наоборот, устойчивость к развитию симптомов, характерных для психических заболеваний.

В настоящее время одним из наиболее перспективных направлений в изучении функциональной активности мозга является анализ функциональной коннективности, который проводится на основе как фМРТ, так и ЭЭГ/МЭГ данных. Анализ коннективности ЭЭГ данных чаще всего проводится с предварительной оценкой активности нейрональных источников с применением методов решения обратной задачи (обзор Baillet et al., 2001). Предполагается, что источниками ЭЭГ являются внутриклеточные токи в дендритных стволах кортикальных пирамидальных нейронов, которые нормально ориентированы к кортикальной поверхности (Baillet et al., 2001). Было высказано предположение о том, что, если достаточное количество пирамидных клеток головного мозга в локальных областях синхронизированы в своих колебаниях между состояниями гипер - и деполяризации, создается объемный ток величины достаточной для возникновения разности потенциалов на коже головы, которые могут быть измерены (Lopes da Silva, van Rotterdam, 1982). Это позволяет делать выводы не только о процессах активации/деактивации в мозге, но и обнаруживать статистические связи между процессами в пространственно разделенных структурах (Friston, 2011). По современным представлениям высшая нервная деятельность обусловлена не просто активностью конкретных областей мозга, а скорее совместной работой нейронных ансамблей, широко распространенных в мозге и образующих функциональные сети (напр. Bressler et al., 2001; David et al., 2004). Сетевая топология, то есть конфигурация зон максимальной функциональной активности и связей между ними, значительным образом влияет на динамические свойства сетей, такие как скорость и специализация обработки информации, обучение и устойчивость к развитию психических заболеваний (Watts, 1999).

Выявить топологические свойства функциональных осцилляторных сетей головного мозга можно с помощью индексов, основанных на теории графов. Исследования, основанные на данной теории, показали, что мозг представляет собой высокоэффективную сеть, обычно называемую сетью «малых миров» (Stam, 2004;

Hagmann et al., 2007; Watts, Strogatz, 1998). Сети «малых миров» характеризуются высоким уровнем локальной кластеризации и ограниченным числом соединений на большие расстояния (Watts, Strogatz, 1998; Strogatz, 2001; Latora, Marchiori, 2001; Sporns, 2004; Li, 2011). Структура «малых миров» была признана идеальной организационной архитектурой, что выражается в небольших затратах энергии на передачу информации в сети и оптимальном балансе между глобальной интеграцией и локальной обработкой информации (Tan, 2013).

В данной работе свойства «малых миров» осцилляторных сетей мозга были исследованы у здоровых испытуемых в состоянии покоя с открытыми и закрытыми глазами. Ранее было показано, что состояние покоя характеризуется определенной пространственной организацией ЭЭГ, которая отличается при состояниях открытых и закрытых глаз (Marx et al., 2003, 2004; Бойцова, Данько, 2010). Существующие работы подтверждают высокую наследуемость характеристик ЭЭГ человека в состоянии покоя (Anokhin, 2014). Большая часть как фМРТ, так и ЭЭГ исследований, посвященных визуализации функциональных связей головного мозга, проводится в состоянии покоя, для которого характерно наличие спонтанной мыслительной деятельности. Исследование мыслительных функций в большинстве случаев сопряжено с выполнением сложных экспериментальных задач. С другой стороны, спонтанно происходящие мыслительные процессы изучены в меньшей степени. Такие спонтанные мыслительные процессы обычно возникают при отсутствии специальной задачи или когда задача слишком простая для выполнения. Несмотря на то, что их наличие было признано, изучение этого феномена затруднено в связи со сложностью контроля и систематизации. Для методов, позволяющих зафиксировать спонтанные мыслительные процессы, неизбежна опора на субъективные вербальные сообщения (Singer, 1974). Хотя опросники могут быть полезны в описательных целях, они ограничивают исследователей выводами на уровне наблюдений, предоставляя мало информации о возможных механизмах. Методы нейровизуализации позволяют оценить, что происходит на уровне мозга во время генерации спонтанных мыслей.

В исследовании нами был использован опросник спонтанных мыслей, разработанный для контроля различных аспектов состояния субъекта, мыслей и чувств во время записи ЭЭГ (Knyazev et al., 2011). Учитывая информацию, что носители S

аллеля испытывают трудности с регуляцией эмоций (Beevers et al., 2010; Dannlowski et al., 2010; Gillihan et al., 2011; Hariri et al., 2002; Heinz et al., 2005; Holmes, 2008; Ma et al., 2014; Pezawas et al., 2005; Servaas et al., 2017; Wiggins et al., 2012), представляется целесообразным исследовать корреляцию между возникающими во время эксперимента эмоциями и топологическими особенностями функциональных осцилляторных сетей мозга по данным ЭЭГ.

В настоящее время большинство работ в данной области выполнено на основе метода функциональной магнитно-резонансной томографии (фМРТ), однако при использовании метода ЭЭГ возможно исследовать различные функциональные частотные диапазоны, которые отражают активность больших популяций нейронов, и как установлено, связаны с различными когнитивными и эмоциональными процессами (Nunez, 2000; Varela et al., 2001; Cantero & Atienza, 2005; Knyazev, 2007). Кроме того, метод ЭЭГ позволяет непосредственно зарегистрировать электрический потенциал нейронных популяций (Nunez, Silberstein, 2000) и имеет высокое временное разрешение.

Учитывая вышеизложенные факторы изучение корреляции топологических свойств осцилляторных сетей мозга и эмоционального состояния во время записи ЭЭГ с полиморфизмом 5-HTTLPR в состоянии покоя является актуальной задачей.

### **Цель и задачи исследования**

Цель исследования - выявить связанные с полиморфизмом гена транспортера серотонина различия в свойствах функциональных осцилляторных сетей мозга и корреляцию этих различий с эмоциональным состоянием во время записи ЭЭГ у здоровых испытуемых.

### **Задачи исследования:**

1. Исследовать ассоциацию полиморфизма 5-HTTLPR и распределения плотности источников электрической активности мозга по данным ЭЭГ в состоянии покоя с помощью sLORETA у здоровых испытуемых.

2. Изучить ассоциацию полиморфизма 5-HTTLPR с показателями функциональной коннективности ЭЭГ и топологическими характеристиками осцилляторных сетей у здоровых испытуемых.

3. Определить различия в пространственной организации и количественных показателях функциональной коннективности осцилляторных сетей ЭЭГ при состояниях открытых и закрытых глаз у здоровых испытуемых.

4. Проанализировать корреляцию топологических характеристик осцилляторных сетей с эмоциональным состоянием здоровых испытуемых во время записи ЭЭГ.

### **Научная новизна**

Впервые показано, что у здоровых испытуемых - носителей S-аллеля гена транспортера серотонина, по сравнению с L-гомозиготами, в большинстве частотных диапазонов ЭЭГ обнаруживается меньшая плотность источников тока и ослабленная функциональная коннективность в структурах мозга, пространственно перекрывающихся с центрами регуляции эмоций.

Носители S-аллеля имеют более низкий индекс «малого мира» (свидетельствующий об эффективности передачи информации) в низкочастотных диапазонах дельта и тета, но более высокий в высокочастотных диапазонах альфа 2 и бета 1, бета 2, бета 3 по сравнению с L-гомозиготами.

У носителей S-аллеля коннективность ЭЭГ при переключении от состояния закрытых глаз к состоянию открытых глаз изменяется в меньшей степени, чем у L-гомозигот, что является показателем сниженной гибкости сетей, отвечающих за переключение от внутренне-ориентированного внимания ко внешне-ориентированному.

У испытуемых с LL генотипом, в отличие от носителей S-аллеля, выявленный высокий уровень негативных эмоций коррелировал с высоким индексом «малого мира» и высоким коэффициентом кластеризации в альфа 2 диапазоне. Это указывает на усиление нисходящих процессов корковой регуляции, что позволяет объяснять, почему представители LL-генотипа, сталкиваясь с негативными эмоциями, справляются с ними более эффективно.

### **Теоретическое и научно-практическое значение работы**

Проблемы, обозначенные в работе, представляют важность для психофизиологии как фундаментальной науки. Полученные данные о влиянии полиморфизма гена транспортера серотонина на различия в функциональной организации осцилляторных



сетей мозга могут прояснить, почему наличие S-аллеля связано как с известными по литературным данным предрасположенностью к развитию ряда психопатологий, так и с превосходством в некоторых когнитивных задачах. Обнаруженные нами различия в топологической организации осцилляторных сетей мозга у носителей LL и SL/SS генотипов открывают перспективу практического применения этих результатов в медицине в случае использования данных анализа ЭЭГ в качестве эндофенотипов при изучении этиологии психических заболеваний.

Применение данных ЭЭГ для визуализации функциональных осцилляторных сетей головного мозга является малораспространенным в силу значительных методических трудностей, связанных со свойствами ЭЭГ данных. Результаты работы могут служить обоснованием для более широкого применения метода анализа ЭЭГ с оценкой активности корковых источников в исследованиях осцилляторных сетей мозга.

Результаты диссертационного исследования внедрены в учебный процесс при подготовке бакалавров и магистров Гуманитарного института и Факультета естественных наук Новосибирского государственного университета.

### **Положения, выносимые на защиту**

1. У здоровых людей-носителей S-аллеля гена транспортера серотонина, по сравнению с L-гомозиготами, в большинстве частотных диапазонов ЭЭГ обнаруживается меньшая плотность источников тока и сниженная функциональная коннективность в структурах мозга, пространственно перекрывающихся с центрами регуляции эмоций, таких как дефолт-система мозга, орбитофронтальная и височная кора и миндалина.

2. Носители S-аллеля имеют более низкий индекс «малого мира» (свидетельствующий об эффективности передачи информации между областями мозга) в низкочастотных диапазонах дельта и тета, но более высокий в высокочастотных диапазонах альфа 2 и бета 1, бета 2, бета 3 по сравнению с L-гомозиготами.

3. У носителей S-аллеля коннективность сетей ЭЭГ при переходе от состояния закрытых глаз к состоянию открытых глаз изменяется в меньшей степени, чем у L-гомозигот, что является показателем сниженной гибкости нейросетей, отвечающих за переключение от внутренне-ориентированного внимания ко внешне-ориентированному.

4. У испытуемых с LL генотипом, в отличие от носителей S-аллеля, появление негативных эмоций коррелирует с увеличением индекса «малого мира» и коэффициента кластеризации в альфа 2 диапазоне, что может быть обусловлено усилением нисходящих процессов корковой регуляции.

### **Методология и методы исследования**

Исследование проведено в соответствии с принципами Хельсинской декларации. Все испытуемые дали информированное согласие на участие в эксперименте. Работа была одобрена этическим комитетом института. Часть испытуемых была приглашена по объявлению, размещенному на сайте института, другие испытуемые получили приглашение принять участие в эксперименте в ходе учебного процесса. Все исследования проходили в лаборатории дифференциальной психофизиологии НИИНМ (бывшем НИИ физиологии и фундаментальной медицины) СО РАМН. За участие в эксперименте все испытуемые получили денежное вознаграждение.

Для решения поставленных задач регистрировалась многоканальная фоновая ЭЭГ с последующей локализацией областей мозга отличающихся по активности между двумя группами испытуемых (носителями S-аллеля и L-гомозиготами). Обработка ЭЭГ данных осуществлялась на базе MATLAB с использованием специализированных пакетов: EEGLAB, SPM12 и NBS. Предварительная подготовка осуществлялась в EEGLAB. Локализация источников тока проводилась с помощью алгоритма sLORETA. Статистическую обработку данных проводили с использованием sLORETA, SPM12 и NBS.

### **Степень достоверности и апробация результатов**

Достоверность полученных результатов обеспечивается достаточным количеством участников исследования (113 человек), проведением экспериментальной процедуры в соответствии с международными общепринятыми стандартами. Статически значимые различия между двумя группами испытуемых-обладателей разных генотипов были получены с использованием поправок на множественную проверку гипотез.

### **Публикации и апробация работы**

По теме диссертации было опубликовано шесть статей, из них пять - в рецензируемых зарубежных журналах, входящих в список SCOPUS и одна статья в отечественном журнале, входящем в список ВАК РФ.

Основные результаты работы были доложены и обсуждены автором на 11-ой Международной мультikonференции по биоинформатике регуляции и структуры геномов и системной биологии (Новосибирск, 2018), на межинститутском семинаре «Проблемы изучения генетики когнитивных функций» (Уфа, 2018), на межлабораторном семинаре Института Статистических наук (Академия Синика, Тайвань, Тайбэй, 2017), на зимней школе молодых ученых EDUFI (Хельсинки, 2019).

### **Объем и структура диссертации**

Диссертация изложена на 154 страницах текста, включает 10 рисунков, 3 таблицы и 2 графика, состоит из введения, обзора литературы, описания методов исследования и условий постановки экспериментов, результатов собственных исследований, обсуждения, заключения, выводов, списка литературы, включающего 506 работ (в том числе 41 отечественная) и приложений.

### **Благодарности**

Автор выражает признательность научному руководителю, д.б.н., заведующему лабораторией дифференциальной психофизиологии Г.Г. Князеву, Александру Николаевичу Савостьянову, Андрею Викторовичу Бочарову, Сергею Сергеевичу Таможникову, Надежде Васильевне Дмитриенко и всем участникам исследования. Автор благодарит Базовкину Дарью Владимировну и ФИЦ Институт цитологии и генетики СО РАН за проведение генотипирования.

## **МАТЕРИАЛЫ И МЕТОДЫ ИССЛЕДОВАНИЯ**

### **Испытуемые**

Объем выборки составил 113 испытуемых. Средний возраст 25,2 лет.  $SD = 8,9$ , 63% женщин. В исследовании принимали участие жители г. Новосибирска. Большинство выборки (55%) составили студенты и магистранты. 35% имели дипломы о

высшем образовании и были школьными учителями, врачами, и сотрудниками НГУ. Оставшиеся испытуемые были квалифицированными работниками ручного труда.

В эксперименте участвовали здоровые, праворукие испытуемые. Критериями исключения являлись: наличие острых или хронических заболеваний головного мозга, психических заболеваний, получение медикаментозного лечения.

### **Методы исследования**

**Регистрация ЭЭГ.** Запись ЭЭГ производилась в звуконепроницаемой тускло освещенной комнате. Участники находились в кресле в положении сидя, они были предупреждены о необходимости свести к минимуму движения и моргания. Специального задания для выполнения не давалось. Участники должны были действовать в соответствии со звуковыми командами: «Откройте глаза» и «Закройте глаза». Процедура состояла из десяти одноминутных записей (5 в состоянии с закрытыми глазами и 5 в состоянии с открытыми глазами) чередующихся попеременно. В состоянии "открытые глаза" участников просили посмотреть на пустой экран компьютера, который располагался на расстоянии 120 см. Запись ЭЭГ проводили с помощью установки «Synamp» фирмы "Neuroscan" (США) с использованием шапочки со 100 электродами, вмонтированными по системе 10-10 с электродом Cz в качестве референта. В качестве заземления использовался фронтально-центральный электрод. Одновременно была записана электроокулограмма для последующего выявления артефактов, связанных с движением глаз. Аналоговый сигнал усиливался с полосовым фильтром 0,1–100 Гц и непрерывно оцифровывался с частотой дискретизации 1000 Гц. Сопротивление электродов поддерживалось на уровне 5 k $\Omega$  или ниже. После окончания записи с помощью дигитайзера «Polhemus Fastrak 3D SPACE» были определены индивидуальные координаты электродов, которые затем использовались для локализации источников.

**Психометрические методы.** Сразу после регистрации ЭЭГ испытуемым предлагалось заполнить краткий (28 пунктов), составленный и испытанный ранее в нашей лаборатории, опросник, разработанный для измерения различных аспектов состояния субъекта, мыслей и чувств во время записи (Knyazev et al., 2012). Все элементы измерялись по пятибалльной шкале Лайкерта. Опросник охватывает четыре шкалы, полученные в результате факторного анализа (ФА главных компонент с

ортогональным вращением Варимакс в пакете IBM SPSS Statistics 22): 1) нервозность / отрицательные эмоции/отсутствие положительных эмоций; 2) мысли о себе; 3) уровень возбуждения; 4) внимание, направленное во вне.

**Генотипирование.** Для выделения ДНК были использованы клетки буккального эпителия. Полиморфизм определялся методом аллель-специфичной полимеразной цепной реакции (ПЦР) с помощью праймеров 50-ggcggttgccgctctgaattgc-30 и 50-gagggactgagctggacaaccsac-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 гидролизованы в течение 3-х часов с MspI эндонуклеазой. Размер продуктов гидролиза для La аллеля составляли 340, 127 и 62 п.н.. Для Lg аллели же их размеры составляли 174,166, 127 и 62 п.н.. Носители Lg- аллеля были включены в группу носителей S-аллеля по принципу функциональной схожести (Hu, 2005). Генотипирование осуществлялось в ФИЦ Институте цитологии и генетики СО РАН.

**Предварительная подготовка и анализ данных ЭЭГ.** Запись ЭЭГ была отфильтрована в диапазоне от 0,5 до 40 Гц с применением фильтра с конечной импульсной характеристикой (FIR). Частота дискретизации была понижена до 250 Гц. Крупные видимые артефакты извлекались из записей вручную. Далее для извлечения артефактов движения глаз, сердечной деятельности и сокращения мышц применялась процедура анализа независимых компонент (Bell et al., 1995; McKeown et al., 1998; Boly et al., 2008). Данный метод эффективен и широко применяется при анализе ЭЭГ данных для удаления артефактов движения глаз и моргания (Jung., 2000; Iriarte., 2003; Hoffmann and Falkenstein, 2008). Процесс был реализован на базе программного обеспечения Matlab R2017 (MathWorks, Natick, MA, USA) с использованием сценариев пакета EEGLAB (<http://www.sccn.ucsd.edu/eeglab/>). Далее непрерывная фоновая ЭЭГ каждого испытуемого была поделена на 2 файла, характеризующих состояния открытых и закрытых глаз. Для дальнейшего анализа из каждого файла было извлечено 88 эпох длительностью 1,5 секунды. Данные были конвертированы в ASCII формат (american standard code for information interchange).

## **Локализация источников электрической активности в sLORETA.**

Локализация источников электрической активности осуществлялась отдельно для следующих частотных диапазонов: дельта (1.5-6 Hz), тета (6.5-8 Hz), альфа1 (8.5-10 Hz), альфа2 (10.5-12 Hz), бета1 (12.5-18 Hz), бета2 (18.5-21 Hz), бета3 (21.5-30 Hz). Первым шагом анализа было получение стандартизированной карты координат, соответствующей оцифрованному атласу Talairah and Tournoux (1998, Brain Imaging centre, Montreal Neurological Institute), по умолчанию, встроенному в пакет sLORETA. Далее к 1,5-секундным записям состояний открытых глаз и закрытых глаз применялось дискретное Фурье преобразование, после чего рассчитывались динамические кросс-спектры с использованием непрерывного окна Гаусса шириной 440 мс. Следующим шагом было вычисление плотности источников тока для каждого из 6239 вокселей в заданных частотных диапазонах. Далее анализ проводился с использованием статистического непараметрического картирования (statistical non-parametrical mapping) (Pascual-Marqui, 2002). Полученные файлы были конвертированы в формат Neuroimaging Informatics Technology Initiative (NIFTI), пространственно сглажены (FWHM 8mm) и использованы для последующего статистического анализа.

**Анализ коннективности в sLORETA.** Для того чтобы оценить локальные и глобальные связи объем мозга был разбит на отдельные сегменты с помощью доступного в приложении sLORETA алгоритма под названием «ROI-maker». На основе полей Бродмана (ПБ) нами были выделены, так называемые, области интереса (regions of interest, ROIs). Области интереса представляют собой участки мозга, выбираемые исследователем, с целью обнаружить в них/между ними эффекты. Для уменьшения количества анализируемой информации ROI были созданы путем выбора одного вокселя в качестве центроида. Сокращение до одного вокселя было сделано, чтобы избежать возможного смещения в анализе, вызванного высокой корреляцией между соседними вокселями, называемой утечкой сигнала, возникающей из-за относительно низкого пространственного разрешения и сглаживания, присущего алгоритму sLORETA. Нами было выделено 84 ROI на основе 42 областей Бродмана, расположенных в левом и правом полушарии. Далее был вычислен спектральный временной ряд центроидного вокселя для каждой ROI. Этот показатель позволяет представить спектральную активность всех ROI (Schoffelen, Gross, 2009). Полученные 84 ROI были использованы для дальнейшего анализа функциональных связей. Для

расчета значений коннективности был использован алгоритм отставленной фазовой синхронизации. Отставленная фазовая синхронизация – это измерение фазовой синхронизации с временным лагом. При этом отделяется вклад мгновенной нулевой фазы, связанный с немозговыми эффектами (объемной проводимостью и низким пространственным разрешением) (Haufe, 2013).

**Моделирование связей граф-теоретическими методами.** Значения коннективности, полученные на предыдущем этапе, представляли собой матрицы размером 84\*84 (по количеству ROI). Значения, превышающие пороговое значение  $T$  обозначались как «1», значения не превышают порог обозначались как «0». Статистически значимые связи (значения равные «1») использовались для представления результатов в виде бинарного графа. Не существует единого способа выбрать оптимальный порог  $T$ , поэтому типичное решение - использовать несколько значений порогов (варьирование порога в отрезке значений). Согласно терминологии теории графов, один ROI (одна из областей Бродмана) является вершиной (всего 84 вершины), а связь между ними является ребром графа (общее количество связей  $e = 84*83/2 = 3486$ ).

Граф-теоретический подход позволяет оценить процессы сегрегации и интеграции в мозге. Количественно эти процессы оценивают с помощью ряда индексов. Функциональную сегрегацию позволяют оценить такие показатели как коэффициент кластеризации ( $C$ ) - доля соседей вершины, которые являются соседями между собой и модульность ( $Q$ ) - способность графа быть разделенным на модули (Rubinov, Sporns, 2010). Показатели функциональной интеграции – это характерная длина пути ( $L$ ) и глобальная эффективность. Характерная длина пути - средняя длина кратчайшего пути между всеми парами вершин в сети (Watts, Strogatz, 1998; Rubinov, Sporns, 2010). Моделирование монозиготных и дизиготных близнецов, и сиблингов показало, что в различных частотных диапазонах 46-89% индивидуальных различий коэффициента кластеризации и 37-62% индивидуальных различий характерной длины пути являются наследуемыми (Smit et al., 2008). Показатель степени ( $k_i$ ) соответствует числу ребер вершины. Среднее значение по всем вершинам может быть вычислено как  $K = \sum_{i=1}^v k_i$ . Показатель малого мира ( $S$ ) представляет собой отношение между локальной связностью и глобальной интеграцией, и обычно рассматривается как мера оптимальной

эффективности конфигурации сети (Watts, Strogatz, 1998; Strogatz, 2001; Latora, Marchiori, 2001; Sporns, 2004; Li, 2011).

Чтобы сосредоточиться на объективных связях, а не на случайных аспектах сетевой организации, значение порога  $T$  должно быть выбрано таким образом, чтобы каждая группа в анализе имела одинаковые значения  $K$ , а диапазон, в котором  $K$  изменяется, был ограничен неравенством  $v > K > \ln(v) > 1$  (Watts, Strogatz, 1998). Здесь значения этого неравенства  $84 > K > 5$ , следовательно величины графа выражаются как функция  $K$ .

### Статистический анализ данных

**Данные плотности распределения источников.** Носители S-аллеля (т.е. носителей генотипов SL и SS) были сопоставлены с гомозиготами по L-аллелю, принимая во внимание данные о том, что у людей, по крайней мере, с одним S-аллелем, могут возникнуть проблемы с подавлением острых эмоциональных реакций (Beevers et al., 2010; Gillihan et al., 2011; Heinz et al., 2005; Pezawas et al., 2005; Lemogne et al., 2011). Статистический анализ проводился с использованием полно-факторной модели второго уровня в пакете SPM 12 (<http://www.fil.ion.ucl.ac.uk/spm>) для Matlab. Анализ включал три фактора: групповой фактор - ГЕНОТИП (LL-генотип и LS + SS) и два индивидуальных фактора: СОСТОЯНИЕ (закрытые и открытые глаза) и ЧАСТОТНЫЙ ДИАПАЗОН (7 уровней). Возраст и пол субъекта были введены как ковариаты не представляющие интереса. Наибольший интерес представлял основной эффект группового фактора и его взаимодействия с двумя другими факторами. Контроль ложноположительных результатов осуществлялся с помощью двойного порога: на уровне вокселя ( $p < 0.001$ ) и на уровне кластера (поправка FWE,  $p < 0.05$ ).

**Данные коннективности.** Статистический анализ показателей коннективности был выполнен с использованием непараметрических методов, входящих в приложение Network-Based Statistic toolbox v. 1.2 (NBS) (Zalesky et al., 2010). Первым этапом являлся выбор кластеров, в пределах которых далее определялся размер связанных компонентов. Кластеры определялись путем введения первичного порога (первичный порог, соответствующий  $p < 0,01$ , использовался на всех этапах). Значения  $p$ , откорректированные с учетом поправки на множественные сравнения (FWER), были рассчитаны для каждого компонента с использованием нулевого распределения, которое



было получено с использованием рандомизации (5000 рандомизаций). Факторный дизайн этого анализа был идентичен тому, который использовался для анализа данных плотности источников тока.

Различия между группами и между состояниями оценивались с помощью непараметрических методов, основанных на рандомизации (Bullmore et al., 1999; He et al., 2008). Для каждого параметра отдельно рассчитывались различия средних значений между группами и между условиями. Эмпирическое распределение различий было получено путем случайного перераспределения всех значений и пересчета средних различий. Процедура рандомизации повторялась 2000 раз, и 95-процентные точки каждого распределения использовались в качестве критических значений для одностороннего теста нулевой гипотезы с вероятностью ошибки I типа, равной 0,05 после FDR коррекции (Genovese et al., 2002) по двум условиям и семи частотным диапазонам.

**Психометрические данные.** Влияние генотипа на связь топологических свойств осцилляторных сетей с эмоциональным состоянием во время записи ЭЭГ было проверено с помощью метода повторных измерений общей линейной модели на базе SPSS. Метод позволяет проверить нулевую гипотезу о влиянии и межсубъектных, и внутрисубъектных факторов. Анализ взаимодействий проводился с помощью критерия Фишера и метода плановых контрастов.

## РЕЗУЛЬТАТЫ И ОБСУЖДЕНИЕ

**Распределение генотипов.** В общей выборке генотипы распределились следующим образом: 31 носитель LaLa, 8 LaLg, 54 LaS, 3 LgS, 17 SS. Согласно имеющимся научным данным, они были объединены в три группы: LL (31 носитель), SL (62 носителя) и SS (20 носителей). Частоты генотипов находились в пределах равновесия Харди-Вайнберга ( $\chi^2 = 0,88$ ,  $df = 1$ ,  $p = 0.348$ ).

**Локализация источников.** Основной эффект генотипа (LL > SL и SS) был значим в трех кластерах, сосредоточенных в правой нижней париетальной доле, соответствующей ПБ 40 (T (1, 1552) = 4,83, p-FWE на уровне кластера = 0,002), правом островке, соответствующем ПБ 13 (T (1, 1552) = 4,80, p-FWE на уровне кластера = 0,003) и левой надмаргинальной извилине, соответствующей ПБ 40 (T (1, 1552) = 4,58, p-FWE

на уровне кластера = 0,008) (рисунок 1А). Иными словами, у носителей генотипа LL активность мозга, оцениваемая плотностью источников тока, была выше, чем у носителей S-аллеля, в таких структурах как правая нижняя теменная доля, правый островок, а также левая надмаргинальная извилина.

Обратный эффект LL < SL и SS обнаружен не был. Общая мощность спектра ЭЭГ у всех испытуемых (независимо от частотного диапазона и генотипа) была выше при закрытых глазах, чем при открытых глазах ( $T(1, 1552) = 8.34$ , p-FWE на уровне кластера < 0.001). Спектральная мощность была выше в диапазонах дельта и альфа, чем в других диапазонах ( $F(6, 1552) = 74.09$ , p-FWE на уровне кластера < 0.001), независимо от генотипа и состояния. Взаимодействие ГЕНОТИП \* СОСТОЯНИЕ и трехфакторное взаимодействие ГЕНОТИП \* СОСТОЯНИЕ \* ДИАПАЗОН не показали значимых результатов, в отличие от взаимодействия ГЕНОТИП \* ДИАПАЗОН ( $F(6, 1552) = 5.43$ , p-FWE на уровне кластера = 0,029). Двухфакторный дисперсионный анализ ANOVA был выполнен для каждой частотной полосы отдельно. Значимый основной эффект генотипа (LL > SL + SS) был обнаружен в альфа 2 в ПБ 11 ( $T(1, 222) = 4,00$ , p-FWE на уровне кластера = 0,027) (рисунок 1Б), бета 2 в ПБ 22 ( $T(1, 222) = 3,21$ , p-FWE на уровне кластера = 0,024) (рисунок 1В) и бета 3 в ПБ 13 ( $T(1, 222) = 3,35$ , p-FWE на уровне кластера = 0,042) (рисунок 1Г). Он состоял в более высокой плотности источников тока в альфа 2, бета 1 и бета 2 диапазонах в ряде регионов мозга у носителей LL по сравнению с двумя другими группами, взятыми вместе.

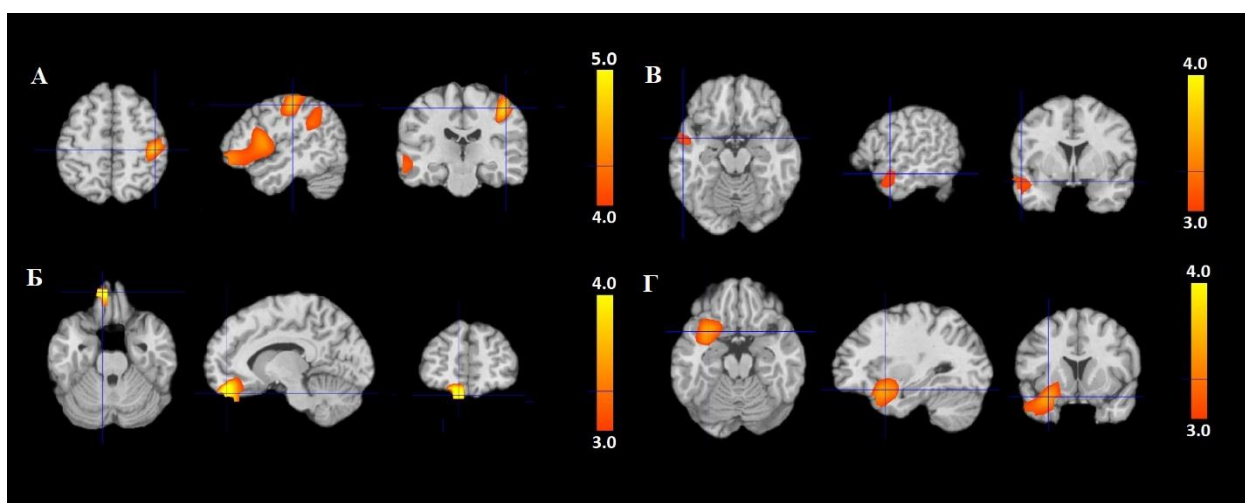


Рисунок 1. Основной эффект генотипа LL > SL + SS. На рисунках в оттенках желтого представлены области, в которых плотность источников тока достоверно больше у носителей LL-генотипа по сравнению с носителями S-аллеля в диапазонах альфа 2 (рис Б,

орбитофронтальная кора), бета 2 (рис В, верхняя височная извилина) и бета 3 (рис Г, островковая кора). На этом и последующих рисунках правое полушарие – справа, левое - слева.

Эффект генотипа был обнаружен в областях, перекрывающихся с дефолт системой мозга, в орбитофронтальной и височной коре, в островковой коре. Эти области вовлечены в процессы обработки информации о самом себе, автобиографические воспоминания, а также в эмоциональные процессы.

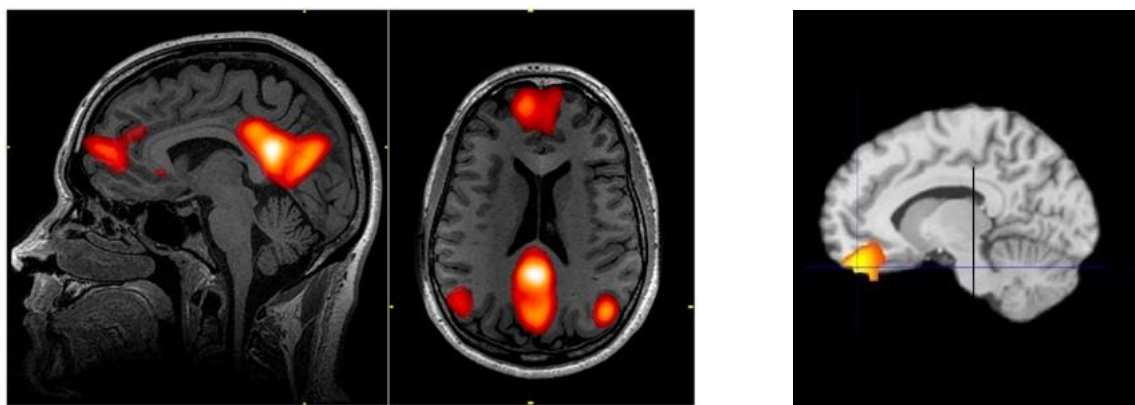
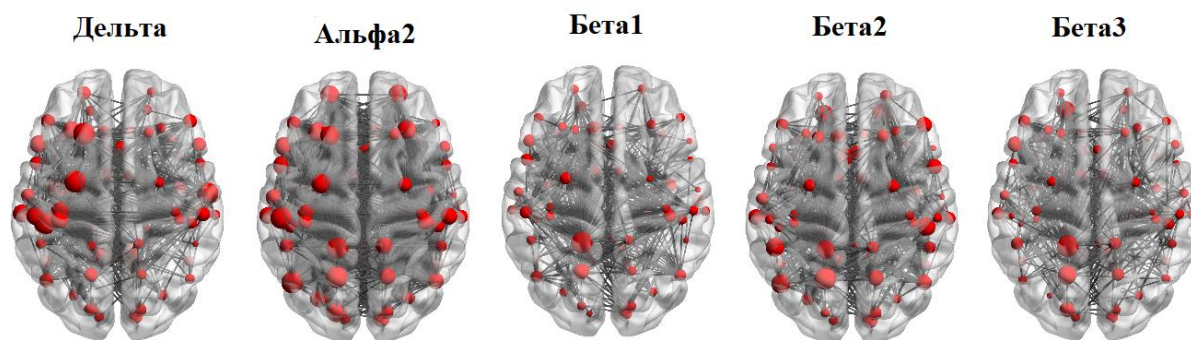


Рисунок 2. Слева: изображение дефолт системы мозга из статьи Graner, J. L., et al., 2013. *Functional MRI in the investigation of blast-related traumatic brain injury*. Справа: активность в орбитофронтальной коре, обнаруженная нами, в диапазоне альфа 2.

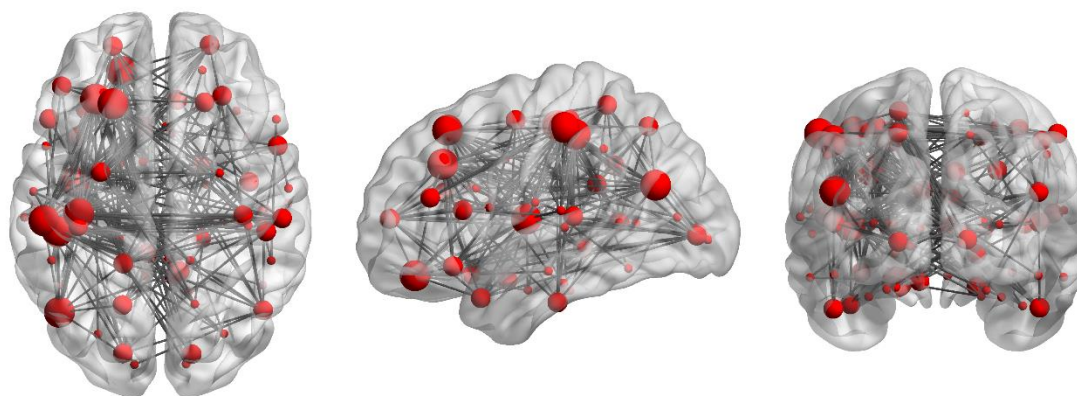
**Описание результатов анализа коннективности.** Трехфакторный ANOVA значений коннективности выявил значимый основной эффект генотипа и взаимодействия ГЕНОТИП \* ДИАПАЗОН \* СОСТОЯНИЕ (все с поправкой FWE,  $p < 0,001$ ). Последующие двухфакторные ANOVA для каждого частотного диапазона в отдельности выявили значимый эффект генотипа (LL > SL и SS) в диапазонах дельта (одна сеть, количество вершин = 84, количество ребер = 705, поправка FWE,  $p = 0,037$ ), альфа 2 (одна сеть, количество вершин = 84, количество ребер = 2289, поправка FWE,  $p < 0,001$ ), бета 1 (одна сеть, количество вершин = 84, количество ребер = 474, поправка FWE,  $p = 0,041$ ), бета 2 (одна сеть, количество вершин = 84, количество ребер = 817, поправка FWE,  $p = 0,011$ ) и бета 3 (одна сеть, количество вершин = 84, количество ребер = 471, поправка FWE,  $p = 0,026$ ) (рисунок 3).



*Рисунок 3. Эффект генотипа на коннективность при закрытых и открытых глазах. Красные окружности символизируют центроид ROI (т.е. области Бродмана). Размер окружностей пропорционален значению степени, т.е. количеству связей этой области. На изображениях представлены все связи, которые достоверно сильнее у носителей LL, чем у SL и SS генотипов (все с поправкой FWER,  $p < 0.05$ ). На рисунке представлены результаты предварительного анализа. Эффекты на уровне отдельных ROI будут рассмотрены далее.*

Следующим этапом был поиск областей, наиболее отличных у L-гомозигот и носителей S-аллеля с точки зрения их связей с другими областями. Для каждой вершины был рассчитан показатель степени (числа ребер вершины). В дельта диапазоне максимальное значение степени было найдено для области Бродмана 6 левого полушария (премоторная кора). В диапазоне альфа 2 максимальное значение степени было найдено для области Бродмана 7 левого полушария (верхняя теменная доля), 20 (нижняя височная извилина) и 39 (нижняя теменная доля). В полосе бета 1 максимальное значение степени было найдено для левой области Бродмана 5 (вторичная сенсомоторная кора). В диапазоне бета 2 максимальное значение было найдено для левой области Бродмана 22 (верхняя височная извилина) и 31 (задняя поясная извилина). В диапазоне бета 3 максимальное значение было найдено для левой области Бродмана 5 (вторичная сенсомоторная кора).

Дополнительно было протестировано взаимодействие ГЕНОТИП \* СОСТОЯНИЕ отдельно для каждого частотного диапазона. Значимый эффект взаимодействия был обнаружен в диапазоне альфа 2 (одна сеть, количество вершин = 84, количество ребер = 1149, поправка FWE,  $p = 0,007$ ) (Рисунок 3). Снижение коннективности в диапазоне альфа 2 при открывании глаз было более выраженным в группе LL, чем в группе SL и SS. В этом случае максимальное значение степени было найдено для левой области Бродмана 13 (островковая кора).



*Рисунок 3. Взаимодействие ГЕНОТИП \* СОСТОЯНИЕ в альфа 2 диапазоне (закрытые глаза > открытые глаза и LL > SL и SS). На изображениях представлены все достоверные связи, которые снижались во время открывания глаз у LL больше, чем у носителей SL и SS генотипов (все с поправкой FWER  $p < 0.007$ ).*

**Описание результатов граф-теоретического анализа.** Во всех частотных диапазонах обе группы показали соответствие структуре малого мира, индекс малого мира для всех протестированных  $K$  был больше 1. Основным эффектом генотипа был значимым для показателя коэффициент кластеризации ( $C$ ) в тета (для  $8 < K < 18$ ) и альфа 2 (для  $8 < K < 18$ ) диапазонах (с поправкой FDR,  $p = 0,032$  и  $0,027$ ; Cohen's  $d = 0,43$  и  $-0,30$ , соответственно) и показателя малого мира ( $S$ ) в тета (для  $8 < K < 28$ ) и альфа 2 (для  $8 < K < 38$ ) диапазонах (с поправкой FDR,  $p = 0,0025$  и  $0,017$ ; Cohen's  $d = 0,39$  и  $-0,33$ , соответственно). Как показано на графике 1, эффект генотипа противоположен в двух частотных диапазонах. В тета диапазоне носители S-аллеля имели более низкие  $C$  и  $S$ , чем L-гомозиготы, тогда как в альфа 2 они, напротив, имели более высокие  $C$  и  $S$ .

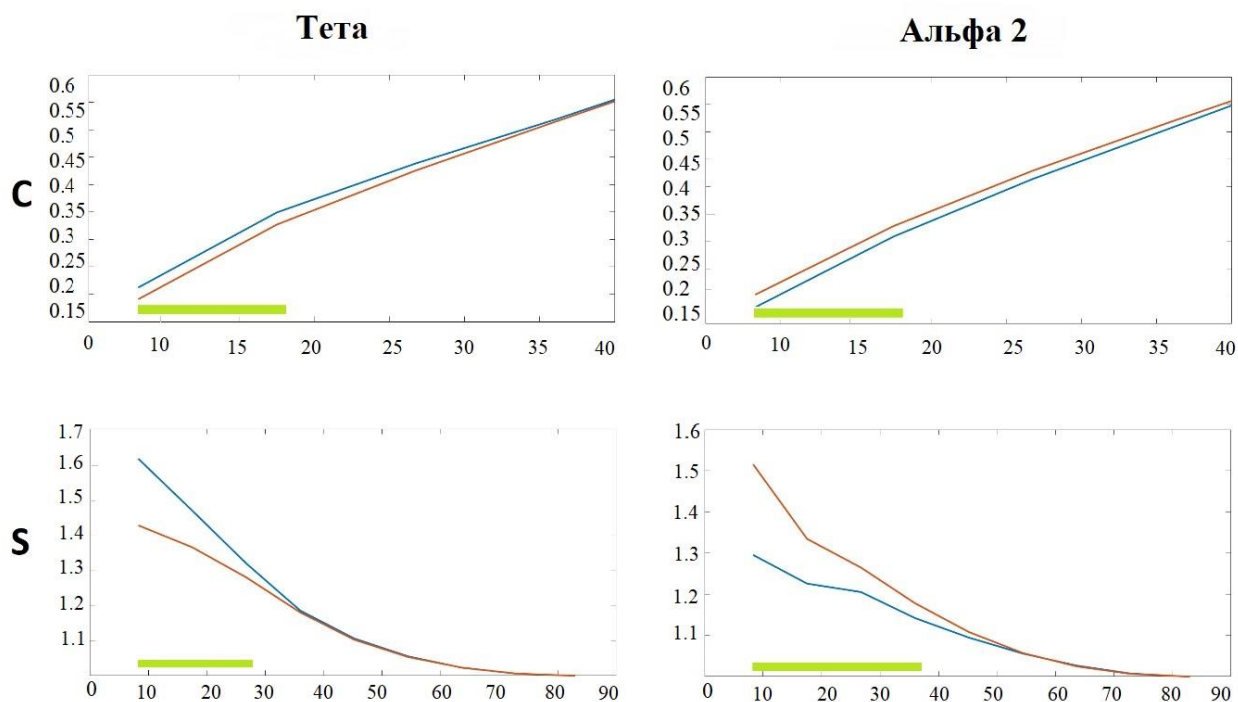


График 1. Основной эффект генотипа на топологические свойства сетей альфа 2 и тета диапазонов. Коэффициент кластеризации (C) и показатель малого мира (S) показаны как функции среднего по всем вершинам числа ребер у гомозигот по L-аллелю (синяя линия) и носителей S-аллеля (красная линия). Зеленые полосы над осью x показывают диапазон значений K, для которых разница между генотипами значима после FDR коррекции.

Для модульности основной эффект генотипа был значим в альфа 2 (для  $8 < K < 27$ ) и бета 2 (для  $8 < K < 36$ ) (с поправкой FDR,  $p = 0,032$  и  $0,017$ ; Cohen's  $d = -0,30$  и  $-0,40$ , соответственно). В обоих частотных диапазонах L-гомозиготы имели более низкую модульность, чем носители S-аллеля. Взаимодействие ГЕНОТИП \* СОСТОЯНИЕ не показало значимых результатов. Также не было обнаружено значительного влияния генотипа на характерную длину пути. Для того, чтобы избежать искажения результатов анализа коннективности и граф-теоретического анализа межгрупповой разницей в общей спектральной мощности, все расчеты были осуществлены с учетом контроля общей мощности и проводились с помощью регрессионного анализа.

Высокий коэффициент кластеризации означает что, если две области мозга связаны с третьей, тогда скорее всего они связаны и между собой. Более высокие значения этого показателя интерпретируется как присутствие плотных функциональных связей, которые образуют кластеры или модули. Коэффициент кластеризации в тета

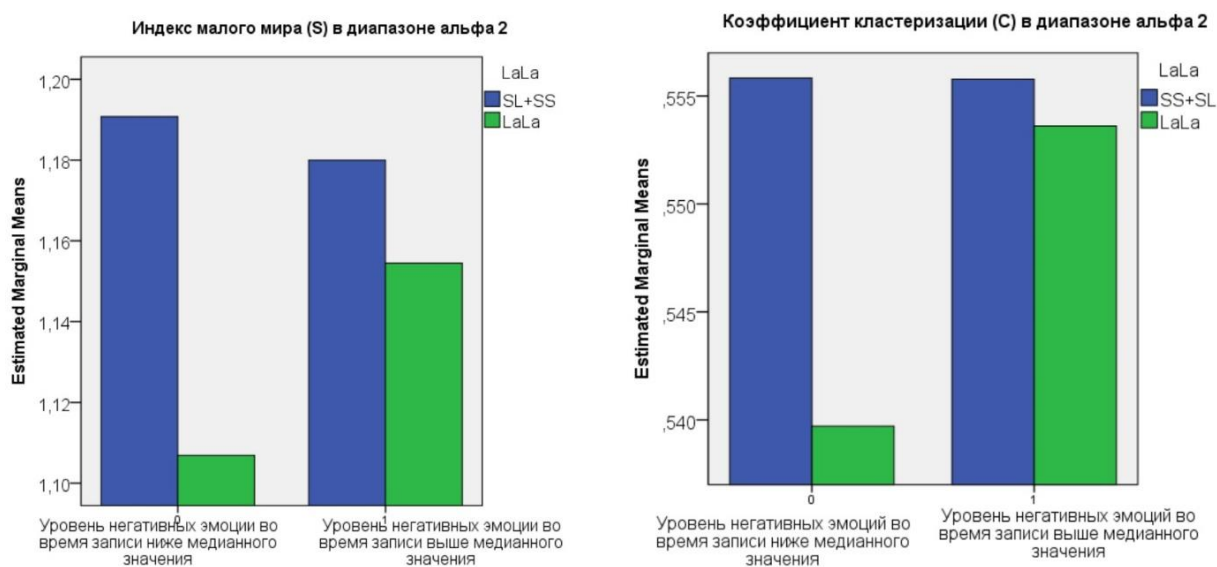
диапазоне у носителей S-аллеля ниже, чем у L-гомозигот, что говорит о более разряженных функциональных связях в пределах кластеров. В альфа 2 диапазоне результат был обратным. В связи с этим можно предположить, что обработка информации в пределах функциональных кластеров мозга менее эффективна у носителей S-аллеля в тета диапазоне, и более эффективна в альфа 2 диапазоне.

Кроме локальных связей в пределах кластеров, есть связи и между кластерами. В них разницы между генотипами обнаружено не было, это значит, что по способности быстро объединять специализированную информацию из распределенных областей мозга представители двух групп генотипов не отличаются. Однако, так как показатель малого мира математически представляет собой отношение между двумя этими видами связей, разница в нем между двумя группами все-таки была обнаружена. Более низкий показатель малого мира у носителей S-аллеля в тета говорит о том, что два вышеописанных режима обработки информации функционируют у них менее эффективно, чем у L-гомозигот. Иными словами, должен присутствовать оптимальный баланс между обработкой информации в локальных областях мозга, то есть кластерах, и между ними, в крупномасштабных функциональных сетях. Полученные нами данные свидетельствуют о том, что этот баланс более оптимален у L-гомозигот в тета, а у носителей S-аллеля в альфа 2.

**Описание результатов влияния генотипа на связь топологических свойств осцилляторных сетей с эмоциональным состоянием в процессе записи ЭЭГ.** Из четырех шкал, присутствующих в опроснике, достоверные результаты были получены для шкалы «Нервозность / отрицательные эмоции/отсутствие положительных эмоций». Дисперсионный анализ выявил достоверное взаимодействие ГЕНОТИП \* УРОВЕНЬ НЕГАТИВНЫХ ЭМОЦИЙ \* ДИАПАЗОН \* ПОРОГ при использовании показателя S в качестве зависимой переменной ( $F(1) = 5.75$ ;  $p = 0.018$  с поправкой Гринхауза-Гейзера) и при использовании показателя C в качестве зависимой переменной ( $F(1) = 5.4$ ;  $p = 0.022$  с поправкой Гринхауза-Гейзера). Была обнаружена связь негативных эмоций с индексом малого мира и коэффициентом кластеризации. При разделении испытуемых на две подгруппы по медианному значению уровня негативных эмоций во время записи (группа 0 – уровень негативных эмоций во время записи ниже медианного значения, группа 1 – выше медианного значения) оказалось, что у испытуемых с LL генотипом

негативные эмоции связаны с высокими значениями индекса малого мира (S) и коэффициента кластеризации (C) в альфа 2 диапазоне (Графики 2,3). У испытуемых “SL + SS” подгруппы разница в топологических свойствах функциональных осцилляторных сетей между высоким и низким уровнем негативных эмоций была не достоверна.

Иными словами, выборка была разделена на две подгруппы: тех испытуемых, у которых было мало негативных эмоций во время записи, и тех испытуемых, у которых было много негативных эмоций. Оказалось, что у испытуемых LL генотипа, переживавших много негативных эмоций во время регистрации ЭЭГ, показатель малого мира и коэффициент кластеризации были значимо выше в альфа 2 диапазоне. У испытуемых “SL + SS” подгруппы такого эффекта не наблюдалось.



*Графики 2,3. В группе носителей LL-аллелей коэффициент кластеризации ( $p = 0.018$  с поправкой Гринхауза-Гейзера) и индекс малого мира ( $p = 0.018$  с поправкой Гринхауза-Гейзера) в альфа 2 значимо выше у тех, кто имел уровень негативных мыслей выше медианного значения.*

## ВЫВОДЫ

1. У носителей S-аллеля 5-HTTLPR, по сравнению с L-гомозиготами, в большинстве частотных диапазонов ЭЭГ обнаруживается меньшая плотность источников тока в орбитофронтальной коре, верхней височной и островковой коре, которые связаны с самосознанием и эмоциональными процессами.



2. У носителей S-аллеля 5-HTTLPR, по сравнению с L-гомозиготами, в большинстве частотных диапазонов ЭЭГ обнаруживается сниженная функциональная коннективность в структурах мозга, перекрывающихся по топографии с центрами регуляции эмоций: орбитофронтальной коре, верхней височной извилине, островковой коре.
3. Носители S-аллеля имеют более низкий показатель малого мира (свидетельствующий об эффективности передачи информации) в низкочастотных диапазонах дельта и тета, но более высокий - в высокочастотных диапазонах альфа 2 и бета 1, бета 2, бета 3 по сравнению с L-гомозиготами.
4. У носителей S-аллеля коннективность ЭЭГ при переключении от состояния закрытых глаз к состоянию открытых глаз изменяется в меньшей степени, чем у L-гомозигот, что может быть связано с менее активной динамической перестройкой составляющих активирующей системы мозга.
5. У испытуемых с LL генотипом, в отличие от носителей S-аллеля, высокий уровень негативных эмоций был ассоциирован с высоким индексом малого мира и высоким коэффициентом кластеризации ЭЭГ в альфа 2 диапазоне, что может быть обусловлено усилением нисходящих процессов корковой регуляции.

### СПИСОК РАБОТ, ОПУБЛИКОВАННЫХ ПО ТЕМЕ ДИССЕРТАЦИИ

- 1) Карпова А.Г., Савостьянов А.Н., Базовкина Д.В., Таможников С.С., Сапрыгин А.Е., **Прошина Е.А.**, Борисова Н.В., Афтанас Л.И. (2017). Аллельные полиморфизмы транспортера серотонина как фактор формирования когнитивного контроля над поведением у якутов. *Якутский медицинский журнал*, № 3 (59), С. 21-24.
- 2) **Proshina E.A.**, Savostyanov A.N., Bocharov A.V., Knyazev G.G. (2018). Effect of 5-HTTLPR on current source density, connectivity, and topological properties of resting state EEG networks. *Brain research*, V. 1697, P. 67-75.
- 3) Knyazev G.G., Bazovkina D.V., Savostyanov A.N., Naumenko V.S., Kuznetsova V.B., **Proshina E.A.** (2017). Suppression mediates the effect of 5-HTTLPR by stress interaction on depression. *Scandinavian journal of psychology*, V. 58, № 5, P. 373-378.

- 4) Knyazev G.G., Savostyanov A.N., Bocharov A.V., Bazovkina D.V., **Proshina E.A.** (2018). Resting state networks mediate the effect of genotype by environment interaction on mental health. *Neuroscience*, V. 369, P. 139-151.
- 5) Savostyanov A.N., **Proshina E.A.**, Bazovkina D.V., Bocharov A.V., Ayusheeva T.A., Karpova A.G., Borisova N.V., Kawai-ool U.N., Knyazev G.G. (2018). Effects of 5-HTTLPR on resting state EEG networks in the people from different ethnic groups in Siberia. *International Journal of Psychophysiology*, V. 131, P. 147.
- 6) Bocharov A.V., Savostyanov A.N., Tamozhnikov S.S., Saprigyn A.E., **Proshina E.A.**, Astakhova T.N., Knyazev G.G. (2019). Impact of polymorphisms in the serotonin transporter gene on oscillatory dynamics during inhibition of planned movement in children. *Brain sciences*, V.9, № 11, P. 311.

## СПИСОК СОКРАЩЕНИЙ

ЭЭГ – электроэнцефалография

ПБ – поле Бродмана

фМРТ – функциональная магнитно-резонансная томография

ANOVA - дисперсионный анализ

ROI – regions of interest (области интереса)

DMN – default mode network (дефолт система мозга)

FDR - false discovery rate, метод контроля ложных отклонений гипотез

sLORETA - standardized low resolution brain electromagnetic tomography (стандартизованная электромагнитная томография головного мозга низкого разрешения)

FWER - family-wise error rate (групповая вероятность ошибки первого рода)

5-HTTLPR - serotonin-transporter-linked polymorphic region (инсерционно-делеционный полиморфизм)