

ФИЗИОЛОГИЯ ВЫСШЕЙ НЕРВНОЙ (КОГНИТИВНОЙ) ДЕЯТЕЛЬНОСТИ ЧЕЛОВЕКА

УДК 612.821.2

АССОЦИАЦИИ МЕЖДУ ПОЛИМОРФИЗМОМ STin2VNTR ГЕНА ТРАНСПОРТЕРА СЕРОТОНИНА И ХАРАКТЕРИСТИКАМИ ВНИМАНИЯ ПРИ СТАРЕНИИ ЗАВИСЯТ ОТ ИНТЕЛЛЕКТУАЛЬНОЙ СРЕДЫ ПРОФЕССИОНАЛЬНОЙ ДЕЯТЕЛЬНОСТИ

© 2022 г. Н. В. Вольф^{1,*}, Е. Ю. Приводнова¹

¹Научно-исследовательский институт нейронаук и медицины, Новосибирский государственный университет,
Новосибирск, Россия

*e-mail: volf@physiol.ru

Поступила в редакцию 03.11.2020 г.

После доработки 19.02.2021 г.

Принята к публикации 02.03.2021 г.

Известна широкая вариативность ментального старения, обусловленная усиливающимся с возрастом влиянием средовых и генетических факторов. Ранее нами установлено, что когнитивный тренинг, обусловленный высокой насыщенностью интеллектуальной среды профессиональной деятельности (ученые, НД, по сравнению с людьми, не связанными с профессиональной научной деятельностью, ННД), препятствует возрастному изменению ряда систем внимания при непатологическом старении. Что касается роли генетических факторов, то показано, что когнитивные способности и скорость их угасания в пожилом возрасте в значительной степени ассоциированы с полиморфизмами гена транспортера серотонина. Согласно гипотезе об усилении влияния генетических факторов на фоне снижения когнитивных резервов, целью настоящего исследования было сравнение эффектов полиморфизма STin2VNTR гена транспортера серотонина в отношении характеристик внимания у молодых (19–35 лет) и пожилых (старше 55) представителей групп НД ($n = 157$) и ННД ($n = 158$). Проанализированы показатели трех систем внимания (бдительности, ориентационного и исполнительного) в тесте ANT (Attentional network test) и полушарные характеристики моторного компонента ориентировочной реакции на новизну в зависимости от генотипов 10/10 (редкий аллель 9 был исключен из рассмотрения), 10/12 и 12/12 полиморфизма STin2VNTR. Обнаружено, что принадлежность к группе НД нивелирует возрастные и генетические различия. Генетические различия проявляются у пожилых испытуемых группы ННД и характеризуются большими значениями показателя бдительности, правополушарной ориентировочной реакции и снижением эффективности исполнительного внимания у лиц с генотипом 10/10 по сравнению с носителями аллеля 12. Полученные данные позволяют предположить, что пожилые испытуемые с генотипом 10/10 могут быть более чувствительны к действию внешних факторов, в частности, таких как ментальные тренировки.

Ключевые слова: старение, ментальный тренинг, бдительность, исполнительное и пространственное внимание, ориентировочная реакция, полиморфизм STin2VNTR гена транспортера серотонина

DOI: 10.31857/S0044467722010117

С увеличением продолжительности жизни особое значение приобретает проблема сохранения умственного потенциала при старении. Одной из важных составляющих, обеспечивающих сложные процессы когнитивной деятельности, является функция внимания. В настоящее время внимание рассматривается как комплексный процесс, включающий

субпроцессы, которые могут быть в разной степени подвержены возрастным изменениям (Jennings et al., 2004; Kaufman et al., 2016; Williams et al., 2016; McDonough et al., 2019; Wang, Guo, 2020).

Известна широкая вариативность ментального старения, обусловленная усиливающимся с возрастом влиянием генетических и

средовых факторов. Положительное влияние на эффективность стареющего мозга умственных тренировок позволяет предположить, что связанные со старением изменения когнитивных функций могут зависеть от интеллектуальной среды профессиональной деятельности (Разумникова, 2015; Pérez et al., 2014; Rogge et al., 2018; Wang, Guo, 2020). Наши предыдущие исследования, направленные на изучение влияния профессиональной деятельности, связанной с разной степенью мобилизации когнитивных ресурсов (сравнение ученых и людей, не связанных с профессиональной научной деятельностью), на эффективность когнитивных функций и, в частности, разных форм внимания при старении, подтвердили это предположение (Вольф и др., 2019; Volf, Privodnova, 2018).

Что касается роли генетических факторов, то показано, что когнитивные способности и скорость их угасания в пожилом возрасте в значительной степени ассоциированы с полиморфизмами гена транспортера серотонина (Payton et al., 2005). Транспортёр серотонина (5-HTT), осуществляющий обратный захват медиатора из синаптической щели, является одним из ключевых регуляторов функций серотонинергической системы мозга, которая модулирует развитие и пластические перестройки мозга на всем протяжении жизни (Sodhi, Sanders-Bush, 2004; Homberg et al., 2014; Brummelte et al., 2017). При изучении гена SLC6A4, кодирующего белок транспортера серотонина, первоначально был найден полиморфный участок 5-HTTLPR в промоторной области гена. Второй полиморфизм, STin2VNTR, выявлен позже и обусловлен изменением числа tandemных повторов во втором интроне с двумя частыми (10 и 12 повторов) и одним редким (9 повторов) аллелями. Этот полиморфизм выполняет роль аллель-зависимого усилителя экспрессии гена. Аллели получили названия по числу повторов. Аллель 12 является достоверно более сильным усилителем по сравнению с аллелем 10 (Fiskerstrand et al., 1999).

Влияние полиморфизмов гена 5-HTT человека широко изучается в отношении регуляции аффективных состояний и расстройств. Однако при изучении ассоциации 5-HTT с эффективностью когнитивных функций у здоровых испытуемых, в том числе и при непатологическом старении, изучался почти исключительно полиморфизм 5-HTTLPR (Пучкова, Дорохов, 2015; Borg et al., 2009;

Вольф и др., 2017; Imlach et al., 2017; Volf et al., 2015).

Настоящее исследование направлено на выявление ассоциаций полиморфизма STin2VNTR гена транспортера серотонина и эффективности процессов внимания у здоровых испытуемых молодого и пожилого возраста в зависимости от когнитивного тренинга, определяемого насыщенностью интеллектуальной среды профессиональной деятельности.

МЕТОДИКА

Испытуемые. В исследовании принимали участие молодые (19–35 лет, $n = 212$) и пожилые (старше 55 лет, $n = 115$) ученые (НД) и не связанные с научной деятельностью (ННД) испытуемые-правши. Все участники исследования учились или работали на момент его проведения. Это были студенты и сотрудники высших учебных заведений г. Новосибирска и научно-исследовательских институтов Сибирского отделения РАН, а также лица, привлеченные по объявлениям. Участники исследования имели нормальное или скорректированное до нормального зрение, не имели психических нарушений, травматических или иных поражений головного мозга. Не допускались лица с перенесенными инфарктами и диабетом. Все испытуемые дали информированное согласие на участие в исследовании. Исследование было одобрено Этическим комитетом Института физиологии и фундаментальной медицины.

Тестирование внимания. Для определения характеристик различных форм внимания (бдительности, ориентации и исполнительного контроля) использовали ANT (Attention network test) (Fan et al., 2002). Целевой стимул представлял собой горизонтальную последовательность из 5 линий, центральная линия всегда была стрелкой, а фланговые стимулы могли быть представлены стрелками, сонаправленными центральной (конгруэнтные) или имеющими противоположное направление (неконгруэнтные). Испытуемый должен был идентифицировать направление центральной стрелки (вправо или влево) путем нажатия на соответствующую клавишу клавиатуры. Для дифференциации разных форм внимания в эксперименте были использованы предупреждающие сигналы. Каждому предъявлению стимула предшествовало предъявление центрального крестика фиксации взгляда

на 400–1600 мс, затем на 100 мс предъявлялся предупреждающий сигнал, за которым следовало предъявление целевого стимула. Эффективность различных систем внимания определяется на основании изменений времени реакций (ВР), вызываемых предъявлением настораживающего (бдительность) или пространственных предупреждающих сигналов (подсказок), а также конгруэнтных и неконгруэнтных фланговых стимулов. Особенности предупреждающих сигналов и фланговых стимулов представлены на рис. 1.

Эффективность системы бдительности оценивали по результату вычитания среднего ВР на двойной предупреждающий сигнал из среднего ВР при отсутствии предупреждающего сигнала. Исполнительное внимание определялось на основе вычитания среднего ВР на конгруэнтные из среднего ВР на неконгруэнтные стимулы. Эффект ориентации вычислялся при вычитании среднего ВР при пространственном предупреждающем сигнале (указывающем на место предъявления целевого стимула) из среднего ВР при центральном предупреждающем сигнале. Вычисление ВР для всех ситуаций предъявления стимулов производилось на основе специально разработанной компьютерной программы (А.П. Суслов, авт. свид. 2012617379).

Для тестирования полушарных особенностей моторного компонента ориентировочной реакции использовали модифицированную “odd ball” задачу с латерализованным (справа или слева от центральной точки фиксации взгляда) предъявлением на экране монитора повторяющихся или новых объектов. Испытуемые должны были нажимать на клавиатуре клавишу, обозначенную “да”, при предъявлении кролика (по 15 предъявлений с каждой стороны) и клавишу, обозначенную “нет”, при предъявлении любого другого стимула, среди которых был повторяющийся стимул “яблоко” (по 15 предъявлений с каждой стороны) и неожиданные новые стимулы, каждый из которых предъявлялся только 1 раз (по 3 стимула с каждой стороны). Задание выполняли последовательно правой и левой рукой. Латерализованные показатели ориентировочной реакции определяли как разность средних значений времени реакции “нет” на новые и повторяющиеся стимулы отдельно для ситуаций предъявления стимула справа при реакции правой рукой (адресация информации левому полушарию) и слева

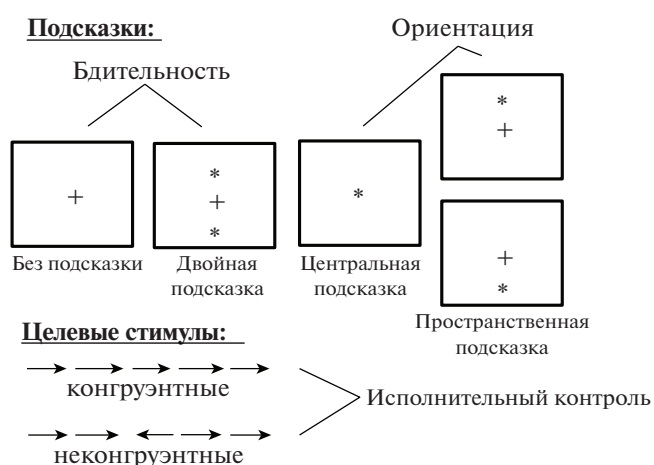


Рис. 1. Примеры предъявляемых подсказок и целевых стимулов в тесте различных систем внимания (Attention network test).

Fig. 1. Examples presented cues and target stimuli in the test of various attention systems (Attention network test).

при реакции левой рукой (адресация информации правому полушарию).

Определение генотипов полиморфизма STin2VNTR гена транспортера серотонина. Клетки для анализа ДНК получали из соскоба слизистой с внутренней поверхности щеки. ДНК выделяли солевым методом. Для этого клетки в течение двух часов лизировали при 50°C с помощью протеазы К. Белки осаждали насыщенным раствором NaCl (6M). Отбирали супернатант, затем ДНК осаждали с помощью 2 объемов 96%-го этанола, отмывали 70%-м этанолом, высушивали, растворяли в стерильной воде и хранили до использования при температуре –20°C. Генотипы 9/9, 9/10, 9/12, 10/10, 10/12 и 12/12 полиморфизма STin2VNTR определяли с помощью ПЦР-реакции со специфическими к данному полиморфизму праймерами 5'-GGTCAG-TATCACAGGCTGCGAGTAG-3' и 5'-TGTT-CCTAGTCTTACGCCAGTGAAG-3' (температура отжига 63°C). Последующее разделение и визуализация продуктов ПЦР осуществлялись методом электрофореза на 3%-м агарозном геле с окрашиванием бромистым этидием для визуализации. Учитывая редкую встречаемость аллеля 9 и отличие его эффекта в отношении влияния на экспрессию гена транспортера серотонина как от аллеля 10, так и 12, мы исключили из рассмотрения 12 испытуемых – носителей аллеля 9. Таким образом, генотипирование было све-

Таблица 1. Распределение генотипов, пол и возраст (среднее значение и ошибка) для рассматриваемых групп испытуемых. Сокращения: НД, научная деятельность; ННД, не связанная с наукой деятельность; м — мужчины; ж — женщины

Table 1. Distribution of genotypes, gender and age (mean and error) for the studied groups of subjects. Abbreviations: НД, scientific activity; ННД, unrelated to science activities; м — men; ж — women

Показатели	Испытуемые младшей возрастной группы		Испытуемые старшей возрастной группы	
	Характер профессиональной деятельности		Характер профессиональной деятельности	
	НД (107)	ННД (100)	НД (50)	ННД (58)
Возраст	21.77 ± 0.33	21.65 ± 0.30	65.52 ± 0.88	62.91 ± 0.79
Генотип				
10/10 (м/ж)	24(13/11)	19(10/9)	7(3/4)	7(4/3)
10/12 (м/ж)	41(13/28)	43(14/29)	20(12/8)	27(16/11)
12/12 (м/ж)	42(19/23)	38(14/24)	23(11/12)	24(9/15)

дено к 2-аллельному варианту с делением на группы 12/12, 12/10 и 10/10.

Статистическая обработка результатов.

Статистическую значимость различий психометрических показателей проводили с помощью дисперсионного анализа в программе STATISTICA 8. В качестве зависимых переменных рассматривали показатели разных систем внимания, независимых — факторы ГЕНОТИП, ВОЗРАСТ и ХАРАКТЕР ПРОФЕССИОНАЛЬНОЙ ДЕЯТЕЛЬНОСТИ. Для выявленных взаимодействий статистическая достоверность различий между отдельными показателями определялась с помощью post-hoc анализа по критерию Фишера. Учитывая, что в исследовании была сформулирована гипотеза об усилении генетических влияний при снижении когнитивного резерва, при сравнении межгрупповых различий поправки на множественные сравнения производили с учетом рассмотрения трех генотипов ($0.5/3 = 0.017$) для показателей теста ANT и с учетом дополнительного фактора “латеральность” ($0.5/6 = 0.008$) для показателей ориентировочной реакции. Показатели, достоверные с поправкой на множественные сравнения, выделены в тексте жирным шрифтом. При проведении корреляционного анализа использовали метод Пирсона. Соответствие соотношению Харди-Вайнберга определяли по критерию χ^2 .

РЕЗУЛЬТАТЫ ИССЛЕДОВАНИЙ

Характеристики исследованной выборки представлены в табл. 1.

Распределение генотипов во всех четырех исследованных группах (НД младшей и старшей, ННД младшей и старшей) не отличалось от соотношения Харди-Вайнберга (все $p > 0.34$). Распределение частот генотипов для всей выборки также соответствовало соотношению Харди-Вайнберга ($\chi^2 = 4.925$, $p = 0.389$). Частоты генотипов для разных групп приведены в табл. 1.

При анализе разных форм внимания рассматривали следующие факторы: ГЕНОТИП, ВОЗРАСТ и ХАРАКТЕР ПРОФЕССИОНАЛЬНОЙ ДЕЯТЕЛЬНОСТИ.

Для показателя **бдительности** выявлено значимое взаимодействие всех рассматриваемых факторов ($F(2, 303) = 3.99$, $p = 0.019$). Анализ этого взаимодействия показал, что у молодых испытуемых, относящихся к группам НД и ННД, не было различий между генотипами полиморфизма STin2VNTR (рис. 2). Однако среди пожилых в группе ННД носители генотипа 10/10 имели большие показатели бдительности по сравнению с 12/12 ($F(1.303) = 11.893$, $p = 0.001$ и 10/12 $F(1.303) = 13.185$, $p = 0.000$), а также с испытуемыми генотипа 10/10, относящимися к группам молодых ННД, молодых и пожилых НД.

Для показателя ориентационного **внимания** фактор ГЕНОТИП и его взаимодействия с другими факторами не были значимыми.

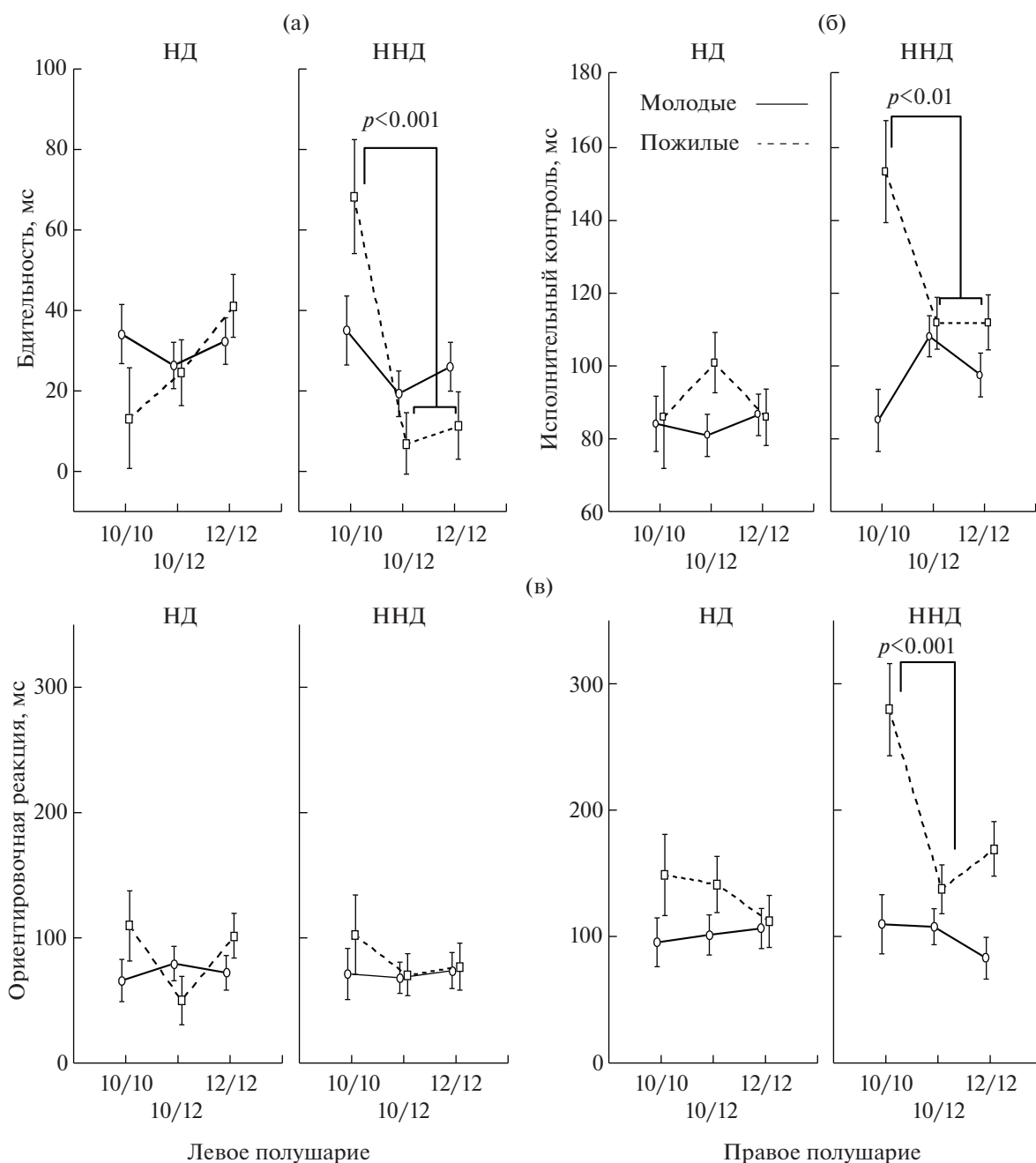


Рис. 2. Средние значения показателей бдительности (а), исполнительного контроля (б) и моторного компонента ориентировочной реакции (в) в зависимости от генотипов полиморфизма STin2VNTR у молодых и пожилых испытуемых, относящихся к группам ученых (НД) и людей, не связанных с профессиональной научной деятельностью (ННД). Вертикальные отрезки — ошибки среднего значения. Указаны различия между генотипами, достоверные с поправками на множественные сравнения.

Fig. 2. Group means for indicators of vigilance (а), executive control (б) and the motor component of the orienting response (в) depending on the genotypes of the STin2VNTR polymorphism in young and elderly subjects belonging to groups of scientists (НД) and people not associated with professional scientific activities (ННД). The bars denote errors of the group means. Indicated differences between genotypes are significant with corrections for multiple comparisons.

Для **исполнительного контроля** значимым было взаимодействие всех рассмотренных факторов ($F(2, 303) = 5.019, p = 0.007$). Гене-

тические различия выявлены только у представителей группы ННД, среди которых молодые носители генотипа 10/12 были менее

успешны по сравнению с 10/10 ($F(1.303) = 5.119$, $p = 0.024$). Однако это различие является недостоверным с учетом поправки на множественные сравнения. У пожилых представителей этой группы связанные с генотипом различия имели противоположный характер: наименее успешны были лица с генотипом 10/10 по сравнению с носителями аллеля 12 ($F(1.303) = 7.714$, $p = 0.006$; рис. 2).

При анализе ANOVA **ориентировочной реакции** был введен дополнительный фактор **ЛАТЕРАЛЬНОСТЬ** (правое поле зрения и правая рука, левое поле зрения и левая рука). Выявлено статистически значимое взаимодействие **ГЕНОТИП** $\times$ **ВОЗРАСТ** ($F(2.278) = 3.477$, $p = 0.043$). Только в старшей возрастной группе наблюдались генетические различия, обусловленные большей выраженностью ОР у носителей генотипа 10/10 по сравнению с носителями генотипа 10/12 ($F(2.278) = 7.529$, $p = 0.006$). Близким к достоверности было взаимодействие всех факторов ($F(2.278) = 3.004$, $p = 0.051$), из анализа которого установлено, что достоверные генетические различия выявляются только у пожилых представителей группы ННД и связаны с правым полушарием: правополушарная ОР у носителей генотипа 10/10 достоверно более выражена по сравнению с 12/12 ($F(2.278) = 11.343$, $p = 0.001$) и с 10/12 ($F(2.278) = 6.748$, $p = 0.010$).

Анализ корреляций между исследуемыми показателями выявил положительную корреляцию между бдительностью и временем селекции релевантной информации при предъявлении неконгруэнтных по сравнению с конгруэнтными стимулами у пожилых испытуемых группы ННД ($r = 0.375$, $p = 0.005$), при отсутствии таких связей у пожилых группы НД и молодых испытуемых.

ОБСУЖДЕНИЕ РЕЗУЛЬТАТОВ

В настоящем исследовании проведено изучение ассоциации между полиморфизмом STin2VNTR гена транспортера серотонина и показателями разных форм внимания у молодых и пожилых испытуемых в зависимости от интеллектуальной насыщенности среды их профессиональной деятельности (сравнение ученых и людей, не связанных с научной деятельностью). Впервые показано, что ассоциации полиморфизма STin2VNTR гена транспортера серотонина с показателями таких форм внимания, как бдительность, ис-

полнительный контроль, а также моторный компонент ориентировочной реакции, находятся под модулирующим влиянием факторов “возраст” и “насыщенность интеллектуальной среды профессиональной деятельности”. Принадлежность к группе НД нивелирует возрастные и генетические различия. Проведенные ранее исследования позволили предположить, что сохранению высокого уровня когнитивных способностей при непатологическом старении у ученых способствует как наличие когнитивного резерва, так и положительное влияние постоянного когнитивного тренинга, обусловленного спецификой профессиональной деятельности (Вольф и др., 2019). В настоящем исследовании показано, что в группе ННД особенности возрастных изменений когнитивных функций в большей степени зависят от генетических факторов. Эти результаты согласуются с гипотезой, в общем виде предполагающей, что генетические различия будут наиболее сильно влиять на эффективность когнитивных функций, когда при старении ресурсы мозга снижаются относительно оптимального уровня, характерного для молодых испытуемых (Lindenberger, et al., 2008; Papenberg et al., 2016).

Генетические различия, проявляющиеся у пожилых испытуемых в группе ННД, обусловлены отличием генотипа 10/10 от носителей аллеля 12. Полученные данные позволяют предположить, что испытуемые с генотипом 10/10 могут быть более чувствительны к действию внешних факторов, в частности, таких как ментальные тренировки.

При рассмотрении показателя бдительности у пожилых испытуемых, относящихся к группе ННД, обнаружено его достоверно большее значение у носителей генотипа 10/10 по сравнению с другими генотипами, а также с испытуемыми того же генотипа, относящимися к группам молодых ННД, молодых и пожилых НД. Наряду с повышением бдительности у пожилых носителей генотипа 10/10 группы ННД в нашем исследовании обнаружено также усиление ориентировочной реакции. Поддержание бдительности (Posner, Petersen, 1990), как и возникновение ориентировочной реакции (Zimmer, Demmel, 2000), связывают преимущественно с механизмами правого полушария мозга. В соответствии с этими данными обнаруженное в нашем исследовании усиление ориентировочной реакции при адресации девиантных стимулов

правому полушарию, а также однонаправленные изменения обоих показателей у пожилых носителей генотипа 10/10 в группе ННД (увеличение как бдительности, так и правополушарной ориентировочной реакции) позволяют предположить повышенную активацию у испытуемых рассматриваемой группы.

Помимо увеличения бдительности, у пожилых испытуемых группы ННД с генотипом 10/10 обнаружено ухудшение исполнительного внимания, определяемого по времени разрешения конфликта между направлением целевого и фланговых стимулов. Эти данные согласуются с ранее опубликованными результатами, показавшими более низкий порог интерференции в задаче Струпа у носителей аллеля 10 среди пациентов с депрессией (Sarosi et al., 2008).

Хотя изначально приводились данные в пользу независимости трех исследуемых в тесте ANT систем внимания (Fan et al., 2002), в последнее время появились аргументы в пользу возможности межсистемных взаимодействий (Weinbach, Henik, 2012; Zani, Proverbio, 2017).

Показано, что повышение бдительности ведет к тенденции глобальной обработки информации, что может затруднять выделение центральной стрелки среди фланговых стимулов и удлинять время разрешения конфликта в случае их некогруэнтности (Weinbach, Henik, 2012; Schneider, 2019).

Полученные нами результаты повышения бдительности и снижения эффективности исполнительного контроля у пожилых носителей генотипа 10/10 согласуются с этими данными.

В то же время при анализе влияния новизны стимула на скорость сенсомоторной реакции показано, что выраженность интерференционного влияния на поведение зависит от эффективности осуществляемого фронтальной корой нисходящего контроля, обеспечивающего разрешение конфликта между выполняемой моторной деятельностью и вниманием к irrelevantному дистрактору (deFockert et al., 2004). Таким образом, как усиление интерференции при возникновении ориентировочной реакции, так и увеличение времени разрешения конфликта в тесте ANT могут свидетельствовать о нарушении функции исполнительного контроля у

пожилых носителей генотипа 10/10, не являющихся учеными.

Полученные данные подтверждают, что, наряду с показанным во многих исследованиях участием серотонинергической системы в модуляции настроения и эмоциональных реакций (Wang, Pereira, 2016), серотонинергическая нейротрансмиссия вовлечена в регуляцию когнитивных функций.

Выявление функциональной значимости полиморфизма STin2 VNTR в отношении регуляции разных форм внимания задает направление для изучения его взаимодействия с другими функционально подтвержденными полиморфизмами в сигнальном пути серотонина (5-HT). В частности, в предыдущих исследованиях внимания, лежащего в основе способности к селекции целевых стимулов в условиях их интерференции с irrelevantными сигналами, показано, что специфические генотипы полиморфизмов 5-HTTLPR генов транспортера серотонина, триптофан гидроксилазы 2 (TPH2—703 G/T) и серотонинового рецептора (T102C), ассоциированы с функцией исполнительного контроля (Engel et al., 2014; Özçetin et al., 2014; Isbell et al., 2016). Необходимо также отметить, что и в самом гене транспортера серотонина, кроме наиболее изучаемых полиморфизмов 5-HTTLPR и STin2VNTR, есть и другие полиморфизмы (<http://www.ncbi.nlm.nih.gov/projects/SNP/>). Нельзя исключить, что они могут оказаться эффективными в отношении регуляции когнитивных функций. Взаимодействием различных звеньев серотонинергической системы мозга, а также влиянием других нейромедиаторных систем, участвующих в процессах селекции информации, можно объяснить, в частности, тот факт, что в ряде исследований паттерн генетических различий, выявленных на фенотипическом уровне, отличается от паттерна связанной с генотипом экспрессии транспортера (Little et al., 1998; van Dyck et al., 2004; Neumeister et al., 2006). Выявленные генетические различия могут также зависеть от неравновесного сцепления между аллелями полиморфизмов 5-HTTLPR и STin2VNTR, обнаруженного в европейской популяции (Gelernter et al., 1999), а также влияния средовых факторов.

Проведенное исследование впервые показывает ассоциации между разными формами внимания и специфическими генотипами наименее изученного полиморфизма STin2VNTR

гена транспортера серотонина. Выявленные взаимодействия между возрастом, интенсивностью ментальной деятельности и генотипом STin2VNTR создают предпосылки для более широкого исследования роли генетических особенностей серотонинергической системы мозга в регуляции когнитивных способностей при старении и разработки индивидуализированных программ ментального тренинга.

ВЫВОДЫ

1. Ассоциации полиморфизма STin2VNTR гена транспортера серотонина с показателями таких форм внимания, как бдительность, исполнительный контроль и моторный компонент ориентировочной реакции, находятся под модулирующим влиянием факторов “возраст” и “насыщенность интеллектуальной среды профессиональной деятельности”.
2. Принадлежность к группе НД нивелирует возрастные и генетические различия.
3. Генетические различия проявляются у пожилых испытуемых группы ННД и характеризуются большими значениями показателя бдительности и правополушарной ориентировочной реакции и снижением эффективности исполнительного внимания у лиц с генотипом 10/10 по сравнению с носителями аллеля 12 и по сравнению с молодыми носителями генотипа 10/10.

ФИНАНСИРОВАНИЕ РАБОТЫ

Работа выполнена за счет средств федерального бюджета на проведение фундаментальных научных исследований (тема № АААА-А16-116021010228-0).

СПИСОК ЛИТЕРАТУРЫ

- Вольф Н.В., Базовкина Д.В., Куликов А. В. 5-HTTLPR полиморфизм гена транспортера серотонина и интеллектуальная среда профессиональной деятельности как факторы, ассоциированные с изменениями памяти при старении. Журн. высш. нервн. деят. им. И.П. Павлова. 2017. 67 (6): 744–754.
- Вольф Н.В., Приводнова Е.Ю., Белоусова Л.В. Значение интеллектуальной среды профессиональной деятельности для поддержания креативного потенциала при старении: особенности реорганизации связей с характеристиками внимания и интеллектом. Журн. высш. нервн. деят. им. И.П. Павлова. 2019. 69 (1): 51–64.
- Пучкова А.Н., Дорохов В.Б. Молекулярно-генетические исследования индивидуальных отличий и профессиональная деятельность Журн. высш. нервн. деят. им. И.П. Павлова. 2015. 65 (2): 188–202.
- Разумникова О.М. Закономерности старения мозга и способы активации его компенсаторных ресурсов. Успехи физиологических наук. 2015. 46 (2): 3–16.
- Borg J., Henningsson S., Saijo T., Makoto I., Bah J., Westberg L., Lundberg J., Jovanovic H., Andrée B., Nordstrom A.L., Halldin C., Eriksson E., Farde L. Serotonin Transporter Genotype is Associated with Cognitive Performance but not Regional 5-HT1A Receptor Binding in Humans. Int. J. Neuropsychopharmacol. 2009.12 (6): 783–792.
- Brummelte S., Mc Glanaghy E., Bonnin A., Oberlander T.F. Developmental changes in serotonin signaling: Implications for early brain function, behavior and adaptation. Neuroscience. 2017. 342: 212–231.
- de Fockert J., Rees G., Frith C., Lavie N. Neural Correlates of Attentional Capture in Visual Search. J. Cogn. Neurosci. 2004. 16 (5): 751–759.
- Enge S., Fleischhauer M., Lesch K., Reif A., Strobel A. Variation in Key Genes of Serotonin and Norepinephrine Function Predicts Gamma-band Activity During Goal-directed Attention. Cereb. Cortex. 2014. 24 (5):1195–1205.
- Fan J., McCandliss B., Sommer T., Raz A., Posner M. Testing the Efficiency and Independence of Attentional Networks. J. Cogn. Neurosci. 2002. 14: 340–347.
- Fiskerstrand C., Lovejoy E., Quinn J. An Intronic Polymorphic Domain Often Associated with Susceptibility to Affective Disorders Has Allele Dependent Differential Enhancer Activity in Embryonic Stem Cells. FEBS Lett. 1999. 458 (2): 171–174.
- Gelernter J., Cubells J.F., Kidd J.R., Pakstis A.J., Kidd K.K. Population studies of polymorphisms of the serotonin transporter protein gene. Am. J. Med. Genet. 1999. 88 (1): 61–66.
- Homberg J., Molteni R., Calabrese F., Riva M. The Serotonin BDNF duo: Developmental Implications for the Vulnerability to Psychopathology. Neurosci. Biobehav. Rev. 2014. 43: 35–47.
- Imlach A.R., Ward D.D., Vickers J.C., Summers M.J., Felmingham K.L. Association between the Serotonin Transporter Gene Polymorphism and Verbal Learning in Older Adults is Moderated by Gender. Transl. Psychiatry. 2017. 7 (6): e1144.
- Isbell E., Stevens C., Hampton Wray A., Bell T., Neville H.J. 5-HTTLPR Polymorphism is Linked to Neural Mechanisms of Selective Attention in Preschoolers from Lower Socioeconomic Status Backgrounds. Dev Cogn Neurosci. 2016. 22: 36–47.

- Jennings J., Dagenbach D., Engle C., Funke L. Age-related Changes and the Attention Network Task: An Examination of Alerting, Orienting, and Executive Function. *Neuropsychol. Dev. Cogn. B. Aging, Neuropsychol. Cogn.* 2007.14: 353–369.
- Kaufman D.A., Sozda C.N., Dotson V.M., Perlstein W.M. An Event-Related Potential Investigation of the Effects of Age on Alerting, Orienting, and Executive Function. *Front. Aging Neurosci.* 2016. 8: 99.
- Lindenberger U., Nagel I., Chicherio Ch., Li Sh.-Ch., Heekeren H., Bäckman L. Age-related Decline in Brain Resources Modulates Genetic Effects on Cognitive Functioning. *Front. Neurosci.* 2008, 2 (2): 234–244.
- Little K.Y., McLaughlin D.P., Zhang L., Livermore C.S., Dalack G.W., McFinton P.R., DelProposto Z.S., Hill E., Cassin B.J., Watson S.J., Cook E.H. Cocaine, ethanol, and genotype effects on human midbrain serotonin transporter binding sites and mRNA levels. *Am. J. Psychiatry.* 1998. 155: 207–213.
- McDonough I.M., Wood M.M., Miller W.S. Jr. A Review on the Trajectory of Attentional Mechanisms in Aging and the Alzheimer's Disease Continuum through the Attention Network Test. *Yale J. Biol. Med.* 2019. 92 (1):37–51.
- Neumeister A., Hu X.-Z., Luckenbaugh D.A., Schwarz M., Nugent A.C., Bonne O., Herscovitch P., Goldman D., Drevets W.C., Charney D.S. Differential effects of 5-HTTLPR genotypes on the behavioral and neural responses to tryptophan depletion in patients with major depression and controls. *Arch. Gen. Psychiatry.* 2006. 63 (9): 978–986.
- Özçetin A., Poyraz B.Ç., Poyraz C.A., Bozhüyük E., Bolat N., Balcioglu İ., Özkiliç A.Ç., Genç Z.S., Cengiz M. T102C polymorphism of serotonin-2A receptor gene in Turkish schizophrenia patients: Association with cognitive impairment and soft neurological signs. *Indian J Psychiatry.* 2014 56 (4): 359–364.
- Papenberg G., Lindenberger U., Backman L. Aging-related magnification of genetic effects on cognitive and brain integrity. *Neurosci.* 2017. 342: 212–231.
- Payton A., Gibbons L., Davidson Y., Ollier W., Rabbitt P., Worthington J., Pickles A., Pendleton N., Horan M. Influence of Serotonin Transporter Gene Polymorphisms on Cognitive Decline and Cognitive Abilities in a Nondemented Elderly Population. *Mol. Psychiatry.* 2005. 10 (12): 1133–1139.
- Pérez L., Padilla C., Parmentier F., Andrés P. The Effects of Chronic Exercise on Attentional Networks. *PLoS One.* 2014. 9 (7): e101478.
- Posner M., Petersen S. The Attention System of the Human Brain. *Annu. Rev. Neurosci.* 1990. 13: 25–42.
- Rogge A.K., Röder B., Zech A., Hötting K. Exercise-induced neuroplasticity: Balance training increases cortical thickness in visual and vestibular cortical regions. *Neuroimage.* 2018. 179: 471–479.
- Sarosi A., Gonda X., Balogh G., Domotor E., Szekely A., Hejjas K., Sasvari-Szekely M., Faludi G. Association of the STin2 Polymorphism of the Serotonin Transporter Gene with a Neurocognitive Endophenotype in Major Depressive Disorder. *Prog. Neuropsychopharmacol. Biol. Psychiatry.* 2008. 32 (7): 1667–1672.
- Schneider D.W. Alertness and cognitive control: Is there a spatial attention constraint? *Atten. Percept. Psychophys.* 2019. 81 (1): 119–136.
- Sodhi M., Sanders-Bush E. Serotonin and brain development. *Int. Rev. Neurobiol.* 2004. 59: 111–174.
- van Dyck C.H., Malison R.T., Staley J.K., Jacobsen L.K., Seibyl J.P., Laruelle M., Baldwin R.M., Innis R.B., Gelernter J. Central serotonin transporter availability measured with [123I]beta-CIT SPECT in relation to serotonin transporter genotype. *Am. J. Psychiatry.* 2004. 161 (3): 525–531.
- Volf N., Privodnova E. Brain enhancement in aged people through the cognitive training associated with scientific activity. *Int. J. Psychophysiol.* 2018. 131: S173.
- Volf N.V., Sinyakova N.A., Osipova L.P., Kulikov A.V., Belousova L.V. Association between intelligence quotient and the 5HTTLPR polymorphism of human serotonin transporter coding gene. *Ann. Neurosci. Psychol.*, 2015. 2: 6.
- Wang B., Guo W. Exercise mode and attentional networks in older adults: a cross-sectional study. *Peer J.* 2020. 8: e8364.
- Wang F., Pereira A. Neuromodulation, Emotional Feelings and Affective Disorders. *Mens sana monographs*, 2016. 14 (1): 5–29.
- Weinbach N., Henik A. The Relationship Between Alertness and Executive Control. *J. Exp. Psychol. Hum. Percept. Perform.* 2012. 38 (6): 1530–1540.
- Williams R., Biel A., Wegier P., Lapp L., Dyson B., Spaniol J. Age Differences in the Attention Network Test: Evidence from Behavior and Event-related Potentials. *Brain Cogn.* 2016. 102: 65–79.
- Zani A., Proverbio A.M. How voluntary orienting of attention and alerting modulate costs of conflict processing. *Sci. Rep.* 2017. 7: 46701.
- Zimmer H., Demmel R. Habituation and laterality of orienting processes as reflected by slow negative waves. *Biol. Psychol.* 2000. 53 (2–3): 161–176.

ASSOCIATIONS BETWEEN THE STin2VNTR POLYMORPHISM OF THE SEROTONIN TRANSPORTER GENE AND THE CHARACTERISTICS OF ATTENTION DURING AGING DEPEND ON THE INTELLECTUAL ENVIRONMENT OF PROFESSIONAL ACTIVITIES

N. V. Volf^{a,#} and E. Y. Privodnova^a

^a*Scientific-Research Institute of Neurosciences and Medicine, Novosibirsk State University, Novosibirsk, Russia*

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

A wide variability of mental aging is known to be the result of the increasing influence of environmental and genetic factors with age. Previously, we determined that cognitive training, due to the high saturation of the intellectual environment of professional activity (scientists, НД, compared with people not associated with professional scientific activity, ННД), prevents age-related changes in a number of attention systems during non-pathological aging. With regard to the role of genetic factors, it has been shown that cognitive abilities and the rate of their extinction in old age are largely associated with polymorphisms of the serotonin transporter gene. According to the hypothesis of an increase in the influence of genetic factors against the background of a decrease in cognitive reserves, the purpose of this study was to compare the effects of the STin2VNTR polymorphism of the serotonin transporter gene on attention characteristics in young (19–35 years old) and elderly (over 55) representatives of the ND ($n = 157$) and NND ($n = 158$) groups. The indicators of three systems of attention (vigilance, orientation, and executive) in the ANT (Attentional network test) test and hemispheric characteristics of the motor component of the orienting response to novelty were analyzed depending on the 10/10 (rare allele 9 was excluded from consideration), 10/12 and 12/12 genotypes of the STin2VNTR polymorphism. It was found that belonging to the НД group levels out age and genetic differences. Genetic differences were manifested in elderly subjects of the ННД group and were characterized by high values of the vigilance, right hemispheric orienting reaction and a decrease in the effectiveness of executive attention in individuals with the 10/10 genotype compared with carriers of the allele 12. The findings suggest that older subjects with the 10/10 genotype may be more sensitive to external factors, in particular, such as mental training.

Keywords: aging, mental training, vigilance, executive, spatial attention, orienting response, STin2VNTR polymorphism of the serotonin transporter gene