

ФИЗИОЛОГИЯ ВЫСШЕЙ НЕРВНОЙ (КОГНИТИВНОЙ) ДЕЯТЕЛЬНОСТИ ЧЕЛОВЕКА

УДК 612.821.2+575.113

АССОЦИАЦИИ МЕЖДУ ЭФФЕКТИВНОСТЬЮ ПОЛУШАРНЫХ ПРОЦЕССОВ ВЕРБАЛЬНОЙ ПАМЯТИ И BDNF-VAL66MET- ПОЛИМОРФИЗМОМ У МУЖЧИН И ЖЕНЩИН

© 2022 г. Н. В. Вольф¹, *, Е. Ю. Приводнова¹, Д. В. Базовкина¹

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

*e-mail: volf@physiol.ru

Поступила в редакцию 10.11.2021 г.

После доработки 25.02.2022 г.

Принята к публикации 26.04.2022 г.

BDNF (brain-derived neurotrophic factor) является нейротропным фактором, вовлеченным в процессы пластичности мозга. Наиболее изученный однонуклеотидный полиморфизм в гене BDNF обусловлен заменой аминокислоты валин на метионин в положении кодона 66 (Val66Met). Содержащий метионин аллель связан со снижением зависимой от активности секреции BDNF, которая является основным процессом в регуляции его внеклеточного уровня, влияющего на процессы обучения и памяти. Однако остается неясным, эффективность каких видов памяти зависит от Val66Met-полиморфизма. Настоящее исследование направлено на изучение ассоциаций между генотипами Val66Met-полиморфизма и эффективностью вербальной памяти у 212 здоровых испытуемых-правшей в возрасте от 20 до 80 лет. Поскольку речевые процессы асимметрично представлены в полушариях мозга, в настоящем исследовании мы использовали дихотическое предъявление списков слов, позволяющее анализировать полушарные эффекты. Исследовано непосредственное и отсроченное воспроизведение списков слов. Учитывая половые различия в успешности и стратегиях запоминания словесной информации, мы рассмотрели также полоспецифические особенности ассоциаций Val66Met-полиморфизма с памятью. Было выявлено общее преимущество женщин и правого уха, как для непосредственного, так и для отсроченного воспроизведения. Не обнаружено эффектов Val66Met-полиморфизма в отношении эффективности непосредственного воспроизведения. Для отсроченного воспроизведения выявлено взаимодействие ГЕНОТИП × ПОЛ × ЛАТЕРАЛЬНОСТЬ. Анализ взаимодействия методом плановых сравнений показал, что оно обусловлено отсутствием связанных с генотипом различий у мужчин, тогда как у женщин слова с правого уха запоминались Val-гомозиготами лучше, чем носителями Met-аллеля. Сопоставление используемых испытуемыми стратегий запоминания показало наибольшую эффективность стратегий смыслового кодирования. Среди Val-гомозигот частота встречаемости такого кодирования у женщин была достоверно выше, чем у мужчин. В целом результаты нашего исследования свидетельствуют о половых различиях в ассоциациях между Val66Met-полиморфизмом BDNF и эффективностью левополушарных процессов вербальной памяти, которые, возможно, обусловлены использованием разных стратегий кодирования словесной информации. Полученные данные показывают, что разграничение полоспецифичных эффектов полиморфизма BDNF является не только оправданным, но и необходимым.

Ключевые слова: BDNF, Val66Met-полиморфизм, вербальная память, дихотический тест, половые различия

DOI: 10.31857/S0044467722060119

BDNF (brain-derived neurotrophic factor) является нейротропным фактором, вовлеченным в процессы пластичности мозга. Наряду с ролью в развитии нервной системы

BDNF регулирует выживание нейронов и процессы, лежащие в основе синаптической пластичности во взрослой жизни, что предопределяет его влияние на базовые когнитив-

ные функции (Kowiański et al., 2018). Наиболее широко изученным полиморфизмом в гене BDNF является однонуклеотидный полиморфизм (rs6265), который обусловлен заменой аминокислоты валин (Val) на метионин (Met) в положении кодона 66 (Val66Met). Содержащий метионин аллель связан с aberrантной сортировкой про-BDNF в секреторные везикулы и снижением зависимой от активности секреции BDNF, которая является основным процессом в регуляции внеклеточного уровня BDNF (Chen et al., 2008; Tsai, 2018).

Выявление роли BDNF в регуляции связанных с памятью процессов долговременной потенциации в гиппокампе (De Vincenti et al., 2019) привело к исследованию ассоциаций между BDNF-Val66Met-полиморфизмом и эффективностью памяти. На основе анализа влияния Val66Met-полиморфизма на структуры и функции мозга было сделано заключение о положительном влиянии Val-аллеля на память в отличие от Met-аллеля, который связывали с ухудшением памяти (Chen et al., 2008; Azeredo et al., 2017). Однако результаты, полученные при изучении ассоциаций между Val66Met-полиморфизмом и памятью, оказались неоднозначными.

Для раскрытия причины противоречивости полученных данных необходимо учитывать как существование разных видов памяти и процедур предъявления и воспроизведения информации, так и тот факт, что некоторые виды памяти, например, вербальная память, существуют только у человека. Однако даже при целенаправленном анализе роли BDNF-Val66Met-полиморфизма в эффективности запоминания вербальной информации и, более конкретно, в запоминании списков слов обнаруживаются данные, свидетельствующие как об отсутствии эффекта (Benjamin et al., 2010; Tsai et al., 2008), так и об отрицательном влиянии Met-аллеля на запоминание (Ho et al., 2006; Kennedy et al., 2015; Miyajima et al., 2008).

Для вербальной памяти особое значение имеют асимметрично представленные в полушариях мозга структуры распознавания, анализа и воспроизведения речи. Для исследования полушарных особенностей вербальной памяти может быть использован дихотический тест, обеспечивающий поступление речевых стимулов из каждого уха в контрлатеральное полушарие. Известно, что функции левого и правого полушарий в разной степени подвержены возрастным изменени-

ям (Johansson et al., 2020), как и тот факт, что ряд психических заболеваний ассоциирован с изменениями паттерна функциональной асимметрии, присущего здоровым испытуемым. Также выявлены половые различия в успешности запоминания вербальной информации, а также в стратегиях, используемых при запоминании списков слов (Вольф, 2000; Вольф, Разумникова, 2004; Hirnstein, Hugdahl, Hausmann, 2019). Одним из факторов таких различий может быть полоспецифическая ассоциация Val66Met-полиморфизма с эффективностью когнитивных функций (Kim et al., 2016; Barha et al., 2019). В связи с этим необходимо отметить, что ни в одном из приведенных выше исследований ассоциаций Val66Met-полиморфизма с памятью не учитывался вклад латеральности и пола. При этом в исследованиях, не выявивших зависимости эффективности воспроизведения списков слов от Val66Met-полиморфизма, в качестве испытуемых были привлечены наряду со здоровыми людьми лица с психическими расстройствами. Таким образом, отсутствие различий между генотипами может быть обусловлено использованием таких смешанных групп.

Настоящее исследование направлено на изучение того, как факторы “латеральность” и “пол” опосредуют ассоциации между генотипами Val66Met-полиморфизма и эффективностью словесной вербальной памяти у здоровых испытуемых. Кроме этого, мы собрали данные самоотчетов испытуемых относительно стратегий, используемых ими при запоминании списков слов. Таким образом, мы дополнительно исследовали, могут ли стратегии запоминания информации влиять на ассоциации полиморфизма Val66Met с эффективностью вербальной памяти.

МЕТОДИКА

Испытуемые. В исследовании приняли участие 212 испытуемых-правшей в возрасте от 20 до 75 лет. Это были студенты, аспиранты, научные сотрудники, работники технических, административных и других вспомогательных подразделений Новосибирского государственного университета или научно-исследовательских институтов Сибирского отделения Российской академии наук. Критериями исключения были неврологические или психические расстройства, серьезные заболевания (рак, перенесенный инфаркт, диа-

бет), травмы головы, текущее лечение психотропными препаратами и проблемы со слухом. После проведения исследования десять человек (7 мужчин и 3 женщины) были исключены из анализа из-за неправильного выполнения инструкции теста (внимание только к одному уху). Все испытуемые подписали информированное согласие на участие в исследовании, которое было проведено в соответствии с принципами Хельсинкской декларации и одобрено Этическим комитетом Института нейронаук и медицины.

Дихотическое тестирование. В процессе исследования с помощью компьютеризированного дихотического теста через головные телефоны испытуемым были предъявлены 7 списков, состоящих из 10 пар синхронно предъявляемых конкретных односложных или двусложных существительных. Существительные в парах были подобраны по частотному словарю, чтобы избежать предъявления в одной паре слов, различающихся по встречаемости в языке. Интервалы между парами слов в списке составляли 1 с, а между списками — 1 мин. Каждому списку предшествовала бинауральная команда “внимание”. После предъявления списка следовала команда “пишите”, после которой испытуемые письменно воспроизводили в произвольном порядке все запомненные слова (непосредственное воспроизведение). Воспроизведение заканчивалось по команде “конец воспроизведения”, предшествующей команде “внимание” перед предъявлением следующего списка. Испытуемые получали инструкцию не прислушиваться только к одному уху, а попытаться запомнить как можно больше слов с обеих ушей. Более подробно детали методики и результаты ее использования приведены ранее (Вольф, 2000). После воспроизведения последнего списка слов испытуемым было предложено записать на отдельном бланке все слова, которые они могли вспомнить из всех прослушанных списков (отсроченное воспроизведение). Для анализа использовали показатели количества воспроизведенных слов с правого и левого уха отдельно для непосредственного и отсроченного воспроизведения.

Самоотчеты испытуемых об используемых стратегиях запоминания и их группировка. Опрос испытуемых относительно стратегий запоминания производился сразу после окончания дихотического тестирования. Среди использованных стратегий встреча-

лись следующие: (1) прослушивание (часто с повторением про себя), (2) воспроизведение в первую очередь последних слов списка, (3) образное представление слов (с возможностью их зрительного объединения), (4) сознательное использование стратегий смыслового объединения (категоризация, составление предложений, картин). Поскольку воспроизведение последних слов списка сочеталось со слуховым восприятием и повторением, эти стратегии были объединены в группу “слуховые”. Стратегия перевода прослушиваемых слов в зрительные образы была обозначена как “зрительная”. Стратегия смыслового объединения, а также ее сочетание с другими стратегиями были обозначены как “ассоциативные”.

Генотипирование. Геномную ДНК экстрагировали из клеток буккального эпителия, как описано ранее (Вольф, Приводнова, Базовкина, 2019). Генотипирование аллельных вариантов полиморфизма BDNF Val66Met проводили с помощью полимеразной цепной реакции (ПЦР) по методике Sheikh и коллегами (Sheikh et al., 2010). В работе использовали четыре праймера для амплификации локуса BDNF, содержащего полиморфизм rs6265 (номер в базе Genbank: AB038670). Первый набор праймеров (P1 и P2) амплифицирует область 401 п.н., содержащую интересующий SNP, тогда как второй набор (P3 и P4) праймеров является аллель-специфичным и учитывает замену G → A (табл. 1). В одной реакции ПЦР использовали все четыре праймера. Условия амплификации включали начальную денатурацию при 94°C в течение 5 мин и 30 циклов, состоящих из трех стадий: 94°C — 45 с, 62.5°C — 60 с и 72°C — 60 с. На последней стадии проводилась заключительная элонгация при 72°C в течение 5 мин. Продукты ПЦР, включающие два аллель-специфичных ампликона (253 и 201 п.н.) и всю область (401 п.н.) в качестве внутреннего контроля, разделяли на 3%-м агарозном геле.

Статистический анализ производили в программе STATISTICA 8 с использованием repeated measures ANOVA и анализа ковариаций. Последующий анализ значимых взаимодействий проводили с помощью плановых сравнений. Для определения соответствия распределения генотипов соотношению Харди — Вайнберга и сравнения частот использования разных стратегий запоминания применяли критерий χ^2 . В тексте статьи также ука-

Таблица 1. Праймеры для определения аллельных вариантов BDNF Val66Met (rs6265) полиморфизма
Table 1. Tetra PCR primers used in the BDNF Val66Met (rs6265) polymorphism assay

Праймеры	Последовательность	$T_{пл}$, °C
P1 (прямой)	5'-cctacagtccaccaggtgagaagagtg-3'	68
P2 (обратный)	5'-tcatggacatgtttgcagcatctaggta-3'	68
P3 (G аллель специфичный)	5'-ctggctctcatccaacagctcttataac-3'	67
P4 (A аллель специфичный)	5'-atcattggctgacactttcgaaccca-3'	70

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

Note: $T_{пл}$ — melting temperature, bold letters indicate 3' end of allele-specific primers.

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

Table 2. Demographic data in groups with different genotypes of the BDNF Val66Met polymorphism

Показатели	Val/Val-гомозиготные ($n = 140$)		Met-носители ($n = 62$)		Статистические различия
	мужчины ($n = 53$)	женщины ($n = 87$)	мужчины (Met/Met, $n = 2$, Val/Met, $n = 30$)	женщины (Met/Met, $n = 4$, Val/Met, $n = 26$)	
	M (SD)	M (SD)	M (SD)	M (SD)	
Возраст, годы	42.07 (19.85)	37.14 (20.12)	39.34 (19.99)	38.27 (20.66)	$F(1,198) = 0.39, p = 0.53$
Годы обучения	14.09 (2.09)	13.94 (1.76)	13.95 (1.37)	13.73 (1.28)	$F(1,198) = 0.01, p = 0.90$

заны средние значения и их ошибки для не представленных на рисунках значимых факторов.

РЕЗУЛЬТАТЫ ИССЛЕДОВАНИЙ

Распределение Val/Val-, Val/Met-, Met/Met-генотипов не отличалось от соотношения Харди — Вайнберга в группах, как мужчин ($\chi^2 = 0.901, p = 0.342$), так и женщин ($\chi^2 = 1.30, p = 0.254$). Демографические характеристики испытуемых представлены в табл. 2. Исследуемые различных групп не отличались по возрасту и уровню образования. Учитывая редкую встречаемость генотипа Met/Met, он был объединен в одну группу с гетерозиготами, которая была названа Met-носители.

Дисперсионный анализ количества воспроизведенных слов был проведен с выделением следующих факторов: ПОЛ (мужчины, женщины), ГЕНОТИП (Val/Val, Met-носители) и ЛАТЕРАЛЬНОСТЬ (слова с правого и левого уха), — отдельно для непосредственного и отсроченного воспроизведения.

Для непосредственного воспроизведения выявлены эффекты факторов ПОЛ ($F(1,198)$

$= 5.270, p = 0.023$) и ЛАТЕРАЛЬНОСТЬ ($F(1,198) = 153.856, p = 0.000$): женщины запомнили достоверно больше слов, чем мужчины (16.2 ± 0.4 и 14.9 ± 0.4 слов соответственно), и у всех испытуемых воспроизведение слов с правого уха было более эффективным, чем с левого (19.1 ± 0.5 и 11.7 ± 0.4).

При отсроченном воспроизведении сохранилась значимость факторов, выявленных при непосредственном воспроизведении: ПОЛ ($F(1,198) = 6.351, p = 0.012, 4.9 \pm 0.2$ слов у женщин и 4.0 ± 0.2 у мужчин), ЛАТЕРАЛЬНОСТЬ ($F(1,198) = 34.381, p = 0.000, 5.2 \pm 0.2$ с правого и 3.7 ± 0.2 с левого уха). Однако при этом дополнительно обнаружено значимое взаимодействие всех рассматриваемых факторов ПОЛ $\times$ ГЕНОТИП $\times$ ЛАТЕРАЛЬНОСТЬ ($F(1,198) = 4.467, p = 0.036$).

Дальнейший анализ выявленного взаимодействия методом плановых сравнений показал, что оно обусловлено отсутствием генетических различий у мужчин в отличие от женщин, для которых выявлены ассоциированные с генотипом различия в эффективности воспроизведения слов с правого уха (женщины с генотипом Val/Val воспроизводили больше слов, чем носители Met ($F(1,198) = 5.647, p = 0.018$)).

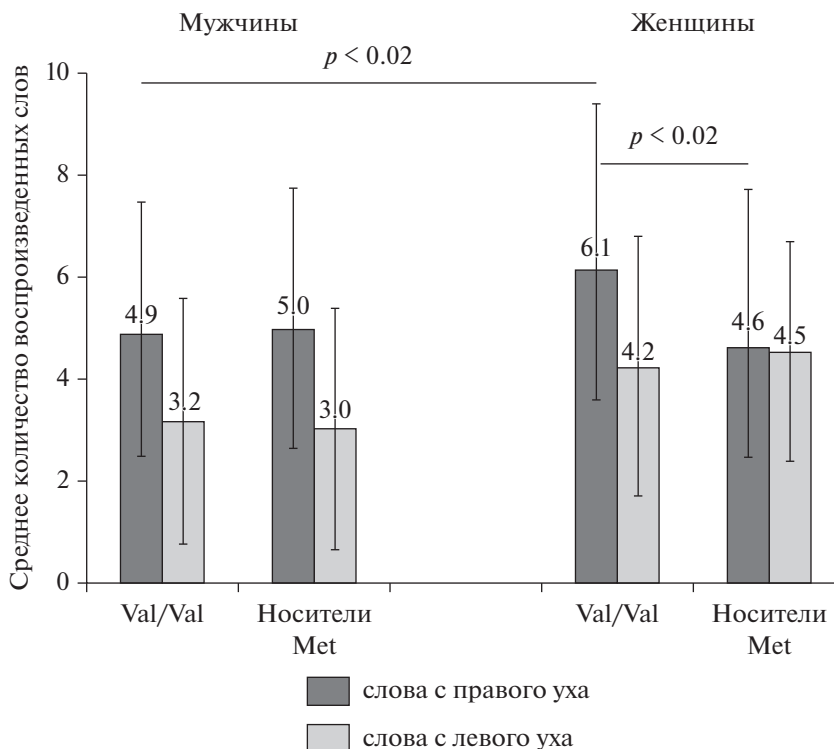


Рис. 1. Половые различия в ассоциациях между полиморфизмом Val66Met-гена BDNF и отсроченным воспроизведением слов, дихотически предъявленных в правое и левое ухо. Представлены доверительные интервалы.

Fig. 1. Sex differences in associations between the Val66Met polymorphism of the BDNF gene and delayed retrieval of words dichotically presented in the right and left ear. Standard deviations are given.

Также воспроизведение с правого уха отличалось у мужчин и женщин с Val/Val-генотипом ($F(1,198) = 5.765$, $p = 0.017$, рис. 1).

Учитывая большой диапазон показателей, как возраста, так и уровня образования (от средней школы (10–11 лет) до окончания аспирантуры (18–19 лет)) участников эксперимента, для контроля выявленных у женщин генетических различий был проведен дополнительный анализ с введением возраста и уровня образования в качестве ковариат. Значимость ассоциированных с генотипом различий в воспроизведении слов с правого уха несколько уменьшилась, но осталась достоверной ($p = 0.034$).

Был также проведен дисперсионный анализ для показателей асимметрии (воспроизведение с правого – воспроизведение с левого уха) отдельно для непосредственного и отсроченного воспроизведений. В первом случае не выявлено значимых факторов и взаимодействий, во втором обнаружено взаимодействие ПОЛ $\times$ ГЕНОТИП ($F(1,198) = 4.467$, $p = 0.036$); показатели асимметрии не

зависели от генотипа у мужчин (1.7 ± 0.4 у Val/Val и 2.0 ± 0.6 у носителей Met) и отличались у женщин (1.9 ± 0.3 и 0.1 ± 0.6 соответственно). Анализ ковариации с включением показателей возраста и уровня образования подтвердил достоверность полученного эффекта ($p = 0.039$).

Обнаружив половые и, у женщин, генетические различия в эффективности воспроизведения слов, адресованных левому полушарию, мы провели анализ этого показателя в зависимости от факторов пола, генотипа и стратегии запоминания. Проведенный дисперсионный анализ с факторами ПОЛ $\times$ ГЕНОТИП $\times$ СТРАТЕГИЯ (три описанные выше стратегии) выявил значимость фактора СТРАТЕГИЯ ($F(2, 190) = 15.412$, $p = 0.000$). Независимо от других факторов наиболее эффективными оказались стратегии “зрительная” и “ассоциативная”, подразумевающие смысловое кодирование. Обе эти стратегии по эффективности воспроизведения слов с правого уха превосходили “слуховую” стратегию (рис. 2).

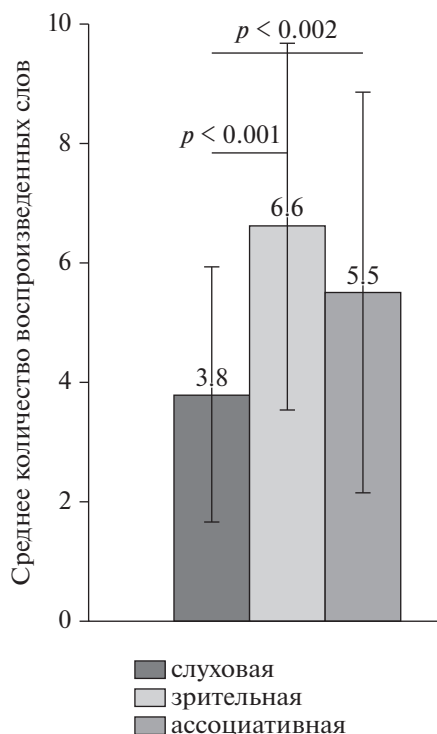


Рис. 2. Эффективность отсроченного воспроизведения слов с правого уха в зависимости от стратегий запоминания. Обозначения как на рис. 1.

Fig. 2. Delayed retrieval of words presented in the right ear according to strategies of memorization. Designations as in Fig.1.

Далее был проведен частотный анализ использования стратегий в зависимости от пола и генотипа (таблица 3). Вне зависимости от генотипа женщины по сравнению с мужчинами более часто использовали стратегии смыслового кодирования: выявлены половые различия в частотах использования “слуховой” и смысловых стратегий ($\chi^2 = 4.26$, $p = 0.039$). При рассмотрении частот использования стратегий в зависимости от пола и генотипа обнаружено, что при генотипе Val/Val

у женщин наблюдалось предпочтение более эффективных стратегий, тогда как мужчины наиболее часто использовали “слуховую” стратегию. Половые различия в частотах “слуховых” и связанных со смысловым кодированием стратегий были достоверными ($\chi^2 = 5.87$, $p = 0.015$). Частоты использования разных стратегий не отличались у мужчин и женщин с наличием Met-аллеля.

Рассмотрение данных по частоте использования стратегий женщинами с разными генотипами также показывает более частое использование смысловых стратегий носителями Val/Val-генотипа по сравнению с Met-носителями. Однако эти различия не достигали уровня достоверности ($\chi^2 = 1.87$, $p = 0.252$).

ОБСУЖДЕНИЕ РЕЗУЛЬТАТОВ

Обнаруженное нами преимущество женщин в запоминании списков слов согласуется с результатами большинства работ по исследованию половых различий в запоминании речевой информации (см. обзор (Hirnstein et al., 2019)). Однако степень и даже направленность половых различий могут зависеть от характеристик предъявляемого вербального материала. Так, анализируя воспроизведение конкретных существительных и псевдослов Кремона с соавторами (2020) установили, что после однократного предъявления списка преимущество женщин над мужчинами проявляется при запоминании слов, но противоположная картина характерна для псевдослов. Эти различия могут быть связаны с особенностями запоминания, сохранения и воспроизведения разных видов информации, в частности, значительным вкладом семантической обработки при запоминании списков существительных. Ранее на молодых испытуемых в идентичной примененной в настоящем исследовании парадигме запоминания дихотически предъявленных

Таблица 3. Распределение стратегий запоминания слов в зависимости от пола и Val66Met-полиморфизма гена BDNF

Table 3. Distribution of self-reported strategies to retain the words according to the sex and BDNF Val66Met polymorphism

Стратегии	Val/Val		Met-носители	
	мужчины	женщины	мужчины	женщины
Слуховая	26 (49.1%)	25 (28.7%)	13 (40.6%)	12 (40.0%)
Зрительная	14 (26.4%)	33 (37.9%)	11 (34.4%)	9 (30.0%)
Ассоциативная	13 (24.5%)	29 (33.3%)	8 (25.0%)	9 (30.0%)

существительных нами было установлено, что мужчины и женщины используют разные стратегии запоминания. У мужчин наблюдается преимущественно простое прослушивание с последующим воспроизведением “всплывающих” слов. Для женщин наиболее характерными были попытки объединения слов в предложения или связанных с конкретными существительными образов в картины с последующим их словесным описанием (Вольф, 2000). Аналогичные результаты получены нами в настоящем исследовании на взрослых испытуемых широкой возрастной группы, а также в ряде других работ, в которых обнаружено преобладание у женщин наиболее эффективных стратегий, основанных на смысловом анализе (*meaning strategy*), подразумевающим классификацию, смысловое объединение слов и связь с семантической памятью (Cremona et al., 2020; Sundermann et al., 2017). Эти исследования подтверждают гипотезу, согласно которой преимущество женщин в вербальной памяти основано на использовании семантического кодирования (Andreano, Cahill, 2009). Таким образом, запоминание дихотически предъявленных существительных мужчинами и женщинами отличается по интенсивности мнестической деятельности на стадии рабочей памяти.

Выявленное в настоящем исследовании лучшее воспроизведение слов, адресованных при дихотическом предъявлении “речевому” левому полушарию, в целом согласуется с данными предыдущих исследований с использованием вербальных стимулов, однако в большинстве из них предъявлялся другой стимульный материал и процедуры тестирования. Так, чаще всего в качестве вербальных стимулов были использованы слоги с оценкой эффективности их распознавания в паре в зависимости от латеральности предъявления (Penner et al., 2009; Hugdahl, Westerhausen, 2016). Реже, при аналогичной организации эксперимента, дихотически предъявлялись отдельные пары слов (Bryden, MacRae, 1988; Russell, Voyer, 2004). Что касается воспроизведения дихотически предъявленных списков слов, то левополушарное преимущество в их запоминании согласуется с результатом, полученным нами ранее в аналогичном исследовании с участием только молодых испытуемых (Вольф, 2000).

Основной результат настоящего исследования состоит в выявлении половых различий в ассоциациях между генотипами

Val66Met-полиморфизма и эффективностью полушарных процессов вербальной памяти.

Эффект генотипа наблюдался только у женщин при анализе отсроченного воспроизведения: носители генотипа Val/Val по сравнению с носителями аллеля Met более эффективно воспроизводили слова, адресованные левому полушарию. Отсутствие такого эффекта при непосредственном воспроизведении каждого списка можно объяснить на основе анализа имеющихся данных о воспроизведении слов в зависимости от их позиции в списке. Было показано, что сразу после прослушивания воспроизведение более ранних слов списка преимущественно связано с процессами эпизодической памяти, тогда как воспроизведение последних слов списка отражает эффект “свежести” и в большей степени связано с процессами внимания (Gavett, Horwitz, 2012; Griffin et al., 2017). Поскольку в настоящем исследовании воспроизведение после прослушивания всех списков слов было неожиданным и отставленным, эффект “свежести” должен снижаться, уступая место проявлению процессов, связанных с эпизодической памятью и, в частности, со стратегиями, использованными при запоминании. Обнаружено, что самопроизвольный выбор эффективного семантического кодирования при запоминании вербальной информации ассоциирован с Val/Val-генотипом. Люди со сниженной экспрессией BDNF склонны использовать менее эффективные стратегии кодирования (Kennedy et al., 2015). Поскольку использование семантического кодирования характерно для женщин, именно у этой категории испытуемых возможна зависимость произвольного выбора стратегии от Val66Met-полиморфизма BDNF, дающая выявленное в нашем исследовании преимущество носителям Val/Val-генотипа. Действительно, проведенный нами анализ стратегий запоминания показал, что женщины с Val/Val-генотипом наиболее часто используют эффективные стратегии запоминания. Это преимущество обнаружено для слов, адресованных левому полушарию мозга, что согласуется с данными о его доминировании в процессах семантической обработки информации (Hoffman, Morcom, 2018).

Показанная во многих исследованиях роль BDNF в связанном с гиппокампом процессе долговременной синаптической потенциации позволяет интерпретировать эффект лучшего запоминания слов при высоком

уровне BDNF (Val-гомозиготы) за счет эффективности связанных с гиппокампом процессов памяти. Однако эффекты, выявленные в нашем исследовании, могут быть также связаны с такими аспектами запоминания, как семантическое кодирование. Обнаружено, что независимо от возраста семантическое кодирование положительно коррелирует с объемом серого вещества в средних лобных извилинах и левополушарной нижней лобной извилине (Matsui et al., 2008; Kirchhoff et al., 2014). Однако в исследовании с анализом половых различий положительные корреляции между выбором стратегий семантического кодирования и метаболической активностью левой фронтальной извилины обнаружены только у женщин, тогда как у мужчин эти корреляции были отрицательными (Hazlett et al., 2010). Что касается содержания BDNF в гиппокампе, то оно не отличается у мужчин и женщин, тогда как в префронтальной коре BDNF больше у женщин (Hayley et al., 2015). Выявленные особенности структурной организации семантической памяти и распределения BDNF во фронтальных отделах мозга у мужчин и женщин могут быть одной из причин половых различий в ассоциациях между Val66Met-полиморфизмом и эффективностью процессов вербальной памяти.

ЗАКЛЮЧЕНИЕ

В целом результаты нашего исследования свидетельствуют о половых различиях в ассоциациях между Val66Met-полиморфизмом BDNF и эффективностью левополушарных процессов вербальной памяти, которые, возможно, обусловлены использованием разных стратегий кодирования словесной информации. Полученные данные показывают, что разграничение полуспецифичных эффектов полиморфизма BDNF, как при физиологических процессах, так и при патологических состояниях, является не только оправданным, но и необходимым.

БЛАГОДАРНОСТИ

Авторы выражают благодарность Черемисиной Елене Петровне, которая проводила инструктаж испытуемых и осуществляла контроль правильности выполнения дихотического теста.

ФИНАНСИРОВАНИЕ

Работа выполнена за счет Федерального бюджета на проведение фундаментальных научных исследований (тема АААА-А21-121011990039-2 (2021-2025)).

СПИСОК ЛИТЕРАТУРЫ

- Вольф Н.В.* Половые различия функциональной организации процессов полушарной обработки речевой информации. Издательство ЦББР. Ростов-на-Дону. 2000. 239 с.
- Вольф Н.В., Приводнова Е.Ю., Базовкина Д.В.* Полиморфизм *stin2vntr* гена транспортера серотонина: ассоциации с эффективностью кратковременной памяти у молодых и пожилых испытуемых. Журн. высш. нервн. деят. им. И.П.Павлова. 2019. 69(5): 570–576.
- Вольф Н.В., Разумникова О.М.* Половой диморфизм функциональной организации мозга при обработке речевой информации. Функциональная межполушарная асимметрия. Хрестоматия под ред. Н.Н. Боголепова, В.Ф. Фокина. Москва. Научный мир. 2004. 728 с.
- Andreano J.M., Cahill L.* Sex influences on the neurobiology of learning and memory. *Learn. Mem.* 2009. 16: 248–266.
- Azeredo L.A., De Nardi T., Levandowski M.L., Tractenberg S.G., Kommers-Molina J., Wieck A., Irigaray T.Q., Filho SIGD, Grassi-Oliveira R.* The brain-derived neurotrophic factor (BDNF) gene Val66Met polymorphism affects memory performance in older adults. *Braz. J. Psychiatry.* 2017. 39(2): 90–94.
- Barha C.K., Liu-Ambrose T., Best J.R., Yaffe K., Rosano C.* Health, Aging and Body Composition Study. Sex-dependent effect of the BDNF Val66Met polymorphism on executive functioning and processing speed in older adults: evidence from the health ABC study. *Neurobiol. Aging.* 2019. 74: 161–170.
- Benjamin S., McQuoid D.R., Potter G.G., Payne M.E., MacFall J.R., Steffens D.C., Taylor W.D.* The brain-derived neurotrophic factor Val66Met polymorphism, hippocampal volume, and cognitive function in geriatric depression. *Am. J. Geriatr. Psychiatry.* 2010. 18(4): 323–331.
- Bryden M.P., MacRae L.* Dichotic laterality effects obtained with emotional words. *Neuropsychiatry, Neuropsychology, and Behavioral Neurology.* 1988. 1(3): 171–176.
- Chen Z.Y., Bath K., McEwen B., Hempstead B., Lee F.* Impact of genetic variant BDNF (Val66Met) on brain structure and function. *Novartis Found Symp.* 2008. 289: 180–188.
- Cremona S., Jobard G., Zago L., Mellet E.* Word Meaning Contributes to Free Recall Performance in Supraspan Verbal List-Learning Tests. *Front. Psychol.* 2020. 11: 2043.

- De Vincenti A.P., Ríos A.S., Paratcha G., Ledda F.* Mechanisms That Modulate and Diversify BDNF Functions: Implications for Hippocampal Synaptic Plasticity. *Front. Cell. Neurosci.* 2019. 13: 135.
- Gavett B.E., Horwitz J.E.* Immediate list recall as a measure of short-term episodic memory: insights from the serial position effect and item response theory. *Arch. Clin. Neuropsychol.* 2012. 27(2): 125–135.
- Griffin J.W., John S.E., Adams J.W., Bussell C.A., Saurman J.L., Gavett B.E.* The effects of age on the learning and forgetting of primacy, middle, and recency components of a multi-trial word list. *J. Clin. Exp. Neuropsychol.* 2017. 39(9): 900–912.
- Hayley S., Du L., Littelljohn D., Palkovits M., Faludi G., Merali Z., Poulter M.O., Anisman H.* Gender and brain regions specific differences in brain derived neurotrophic factor protein levels of depressed individuals who died through suicide. *Neurosci. Lett.* 2015. 600: 12–16.
- Hazlett E.A., Byne W., Brickman A.M., Mitsis E.M., Newmark R., Haznedar M.M., Knatz D.T., Chen A.D., Buchsbaum M.S.* Effects of sex and normal aging on regional brain activation during verbal memory performance. *Neurobiology of aging*, 2010. 31(5): 826–838.
- Hirnstein M., Hugdahl K., Hausmann M.* Cognitive sex differences and hemispheric asymmetry: A critical review of 40 years of research. *Laterality*. 2019. 24(2): 204–252.
- Ho B.C., Milev P., O’Leary D.S., Librant A., Andreasen N.C., Wassink T.H.* Cognitive and magnetic resonance imaging brain morphometric correlates of brain-derived neurotrophic factor Val66Met gene polymorphism in patients with schizophrenia and healthy volunteers. *Arch. Gen. Psychiatry*. 2006. 63(7): 731–740.
- Hoffman P., Morcom A.M.* Age-related changes in the neural networks supporting semantic cognition: A meta-analysis of 47 functional neuroimaging studies. *Neurosci. Biobehav. Rev.* 2018. 84: 134–150.
- Hugdahl K., Westerhausen R.* Speech processing asymmetry revealed by dichotic listening and functional brain imaging. *Neuropsychologia*. 2016. 93(Pt B): 466–481.
- Johansson J., Salami A., Lundquist A., Wählin A., Andersson M., Nyberg L.* Longitudinal evidence that reduced hemispheric encoding/retrieval asymmetry predicts episodic-memory impairment in aging. *Neuropsychologia*. 2020. 137: 107329.
- Kennedy K.M., Reese E.D., Horn M.M., Sizemore A.N., Unni A.K., Meerbrey M.E., Kalich A.G., Rodrigue K.M.* BDNF val66met polymorphism affects aging of multiple types of memory. *Brain Res.* 2015. 1612: 104–117.
- Kim S.W., Lee J.Y., Kang H.J., Kim S.Y., Bae K.Y., Kim J.M., Shin I.S., Yoon J.S.* Gender-specific Associations of the Brain-derived Neurotrophic Factor Val66Met Polymorphism with Neurocognitive and Clinical Features in Schizophrenia. *Clin. Psychopharmacol. Neurosci.* 2016. 14(3): 270–278.
- Kirchhoff B.A., Gordon B.A., Head D.* Prefrontal gray matter volume mediates age effects on memory strategies. *Neuroimage*. 2014. 90: 326–334.
- Kowiański P., Lietzau G., Czuba E., Waśkow M., Steliga A., Moryś J.* BDNF: A Key Factor with Multipotent Impact on Brain Signaling and Synaptic Plasticity. *Cell Mol. Neurobiol.* 2018. 38(3): 579–593.
- Matsui M., Suzuki M., Zhou S., Takahashi T., Kawasaki Y., Yuuki H., Kato K., Kurachi M.* The relationship between prefrontal brain volume and characteristics of memory strategy in schizophrenia spectrum disorders. *Prog. Neuropsychopharmacol. Biol. Psychiatry*. 2008. 32: 1854–1862.
- Miyajima F., Ollier W., Mayes A., Jackson A., Thacker N., Rabbitt P., Pendleton N., Horan M., Payton A.* Brain-derived neurotrophic factor polymorphism Val66Met influences cognitive abilities in the elderly. *Genes Brain Behav.* 2008. 7(4): 411–7.
- Penner I.K., Schläfli K., Opwis K., Hugdahl K.J.* The role of working memory in dichotic-listening studies of auditory laterality *Clin. Exp. Neuropsychol.* 2009. 31(8): 959–66.
- Russell N.L., Voyer D.* Reliability of laterality effects in a dichotic listening task with words and syllables. *Brain Cogn.* 2004. 54(3): 266–267.
- Sheikh H.I., Hayden E.P., Kryski K.R., Smith H.J., Singh S.M.* Genotyping the BDNF rs6265 (val66met) polymorphism by one-step amplified refractory mutation system PCR. *Psychiatr. Genet.* 2010. 20(3): 109–112.
- Sundermann E.E., Biegon A., Rubin L.H., Lipton R.B., Landau S., Maki P.M.* Alzheimer’s Disease Neuroimaging Initiative. Does the Female Advantage in Verbal Memory Contribute to Underestimating Alzheimer’s Disease Pathology in Women versus Men? *J. Alzheimers Dis.* 2017. 56(3): 947–957.
- Tsai S.J.* Critical Issues in BDNF Val66Met Genetic Studies of Neuropsychiatric Disorders. *Front. Mol. Neurosci.* 2018. 11: 156.
- Tsai S.J., Gau Y.T., Liu M.E., Hsieh C.H., Liou Y.J., Hong C.J.* Association study of brain-derived neurotrophic factor and apolipoprotein E polymorphisms and cognitive function in aged males without dementia. *Neurosci Lett.* 2008. 433(2): 158–162.

ASSOCIATIONS BETWEEN THE EFFICIENCY OF HEMISPHERIC PROCESSES OF VERBAL MEMORY AND BDNF VAL66MET POLYMORPHISM IN MEN AND WOMEN

N. V. Volf^{a, #}, E. Yu. Privodnova^a, and D. V. Bazovkina^a

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

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

BDNF (brain-derived neurotrophic factor) is a neurotrophic factor involved in brain plasticity processes. The most investigated single nucleotide polymorphism of the BDNF gene is due to the substitution of the amino acid valine to methionine in the codon 66 (Val66Met). The methionine-containing allele is associated with a decrease in activity-dependent BDNF secretion, which is a major process in the regulation of extracellular BDNF levels, affecting learning and memory. However, it remains unclear which types of memory may be affected by the Val66Met polymorphism. The present study is aimed to investigate the associations between the Val66Met polymorphism genotypes and the effectiveness of verbal memory in 212 healthy right-handed adults aged 20 to 80 years. Since language processing is asymmetrically distributed across cerebral hemispheres, in the present study we used a dichotic presentation of word lists, which makes it possible to analyze the hemispheric effects. The direct and the delayed retrieval of the words has been investigated. Taking into account the sex difference in efficacy and strategies to retain the words, we also examined the sex-specific features of the associations between the Val66Met polymorphism and memory. An overall women and right ear advantage was found for direct and delayed memory. There were no effects of polymorphism on the efficiency of direct memory. For delayed memory the significant GENOTYPE $\times$ GENDER $\times$ LATERALITY interaction was revealed. In men, there was no difference associated with BDNF genotype. In women, regardless of age and educational level, the right ear words were remembered better by Val homozygotes compared to Met carriers. The best memory performance was associated with the semantic strategies to retain the words. Among the tested Val-homozygotes, semantic strategies were significantly more frequently observed in women than in men. In general, the results of our study indicate sex difference in the associations between the BDNF Val66Met polymorphism and the efficiency of left hemispheric verbal memory processes, which may be due to the use of different strategies for encoding verbal information. The data obtained show that the differentiation of sex-specific effects of BDNF polymorphism is not only justified, but also necessary.

Keywords: DNF, Val66Met polymorphism, verbal memory, dichotic test, sex difference