

Перевод на английский язык <https://vavilov.elpub.ru/jour>

Вовлеченность генов *KIBRA* и *APOE* в формирование особенностей пространственного мышления человека

А.В. Казанцева^{1, 2}✉, Р.Ф. Еникеева¹, Ю.Д. Давыдова¹, Р.Н. Мустафин³, З.Р. Тахирова⁴, С.Б. Малых^{5, 6}, М.М. Лобаскова⁵, Т.Н. Тихомирова^{5, 6}, Э.К. Хуснутдинова^{1, 6}

¹ Институт биохимии и генетики – обособленное структурное подразделение Уфимского федерального исследовательского центра Российской академии наук, Уфа, Россия

² Уфимский государственный нефтяной технический университет, кафедра молекулярных технологий, Уфа, Россия

³ Башкирский государственный медицинский университет, кафедра медицинской генетики и фундаментальной медицины, Уфа, Россия

⁴ Башкирский государственный университет, кафедра генетики и фундаментальной медицины, Уфа, Россия

⁵ Психологический институт Российской академии образования, Москва, Россия

⁶ Московский государственный университет им. М.В. Ломоносова, факультет психологии, Москва, Россия

✉ Kazantsa@mail.ru

Аннотация. В современном высокотехнологичном обществе пространственные способности являются предиктором успешности в жизни и профессиональной деятельности, особенно в STEM дисциплинах (*от англ. Science, Technology, Engineering, and Mathematics*). Согласно нейробиологическим гипотезам, существование индивидуальных различий в когнитивных способностях может быть обусловлено особенностями функционирования генов, участвующих в регуляции нейрогенеза и синаптической пластичности. С другой стороны, полногеномный анализ ассоциаций идентифицировал rs17070145 в гене *KIBRA*, ассоциированный с индивидуальными различиями в эпизодической памяти. Учитывая важную роль генетической и средовой компоненты в манифестации когнитивных функций, целью настоящего исследования являлись оценка основного эффекта полиморфных вариантов генов *NGF* (rs6330), *NRXN1* (rs1045881, rs4971648), *KIBRA* (rs17070145), *NRG1* (rs6994992), *BDNF* (rs6265), *GRIN2B* (rs3764030), *APOE* (rs7412, rs429358), *SNAP25* (rs363050) и оценка ген-средовых взаимодействий в формировании индивидуальных особенностей пространственного мышления у индивидов без когнитивных нарушений 18–25 лет ($N = 1011$, 80 % женщин). Измерение уровня пространственных способностей осуществлялось с помощью батареи тестовых заданий на вращение 3D фигур (*shape rotation*). Множественный линейный регрессионный анализ, проведенный в общей выборке с включением половой, этнической принадлежности и наличия «рискового» аллеля *APOE* $\epsilon 4$ в качестве ковариат, продемонстрировал ассоциацию аллеля rs17070145*Т в гене *KIBRA* с более высоким уровнем пространственного мышления ($\beta = 1.32$; $p_{FDR} = 0.037$) по сравнению с носителями генотипа rs17070145*СС. Анализ ген-средовых взаимодействий выявил, что табакокурение ($\beta = 3.74$; $p = 0.010$) и место воспитания в детстве ($\beta = -6.94$; $p = 0.0002$) модулируют ассоциацию полиморфных вариантов в гене *KIBRA* (rs17070145) и гене *APOE* (rs7412, rs429358) с индивидуальными различиями в пространственных способностях соответственно. Полученные результаты подтверждают связь аллеля rs17070145*Т в гене *KIBRA* с улучшением когнитивных функций и впервые свидетельствуют об ассоциации данного генетического варианта с особенностями пространственного мышления. «Протективный» эффект аллеля *APOE* $\epsilon 2$ на улучшение когнитивного функционирования наблюдается только при сочетании определенных особенностей воспитания в детстве.
Ключевые слова: *KIBRA*; *APOE*; когнитивные способности; мысленное вращение предметов; линейная регрессия; ген-средовые взаимодействия.

Для цитирования: Казанцева А.В., Еникеева Р.Ф., Давыдова Ю.Д., Мустафин Р.Н., Тахирова З.Р., Малых С.Б., Лобаскова М.М., Тихомирова Т.Н., Хуснутдинова Э.К. Вовлеченность генов *KIBRA* и *APOE* в формирование особенностей пространственного мышления человека. *Вавиловский журнал генетики и селекции*. 2021;25(8):839-846. DOI 10.18699/VJ21.097

The role of the *KIBRA* and *APOE* genes in developing spatial abilities in humans

A.V. Kazantseva^{1, 2}✉, R.F. Enikeeva¹, Yu.D. Davydova¹, R.N. Mustafin³, Z.R. Takhirova⁴, S.B. Malykh^{5, 6}, M.M. Lobaskova⁵, T.N. Tikhomirova^{5, 6}, E.K. Khusnutdinova^{1, 6}

¹ Institute of Biochemistry and Genetics – Subdivision of the Ufa Federal Research Centre of the Russian Academy of Sciences, Ufa, Russia

² Ufa State Petroleum Technological University, Department of molecular technologies, Ufa, Russia

³ Bashkir State Medical University, Department of medical genetics and fundamental medicine, Ufa, Russia

⁴ Bashkir State University, Department of genetics and fundamental medicine, Ufa, Russia

⁵ Psychological Institute of the Russian Academy of Education, Moscow, Russia

⁶ Lomonosov Moscow State University, Department of psychology, Russia

✉ Kazantsa@mail.ru

Abstract. In the contemporary high-tech society, spatial abilities predict individual life and professional success, especially in the STEM (Science, Technology, Engineering, and Mathematics) disciplines. According to neurobiological hypotheses, individual differences in cognitive abilities may be attributed to the functioning of genes involved in the regulation of neurogenesis and synaptic plasticity. In addition, genome-wide association studies identified rs17070145 located in the *KIBRA* gene, which was associated with individual differences in episodic memory. Considering a significant role of genetic and environmental components in cognitive functioning, the present study aimed to estimate the main effect of *NGF* (rs6330), *NRXN1* (rs1045881, rs4971648), *KIBRA* (rs17070145), *NRG1* (rs6994992), *BDNF* (rs6265), *GRIN2B* (rs3764030), *APOE* (rs7412, rs429358), and *SNAP25* (rs363050) gene polymorphisms and to assess the effect of gene-environment interactions on individual differences in spatial ability in individuals without cognitive decline aged 18–25 years ($N = 1011$, 80 % women). Spatial abilities were measured using a battery of cognitive tests including the assessment of “3D shape rotation” (mental rotation). Multiple regression analysis, which was carried out in the total sample controlling for sex, ethnicity and the presence of the “risk” *APOE* $\epsilon 4$ allele, demonstrated the association of the rs17070145 T-allele in the *KIBRA* gene with enhanced spatial ability ($\beta = 1.32$; $p_{FDR} = 0.037$) compared to carriers of the rs17070145 CC-genotype. The analysis of gene-environment interactions revealed that nicotine smoking ($\beta = 3.74$; $p = 0.010$) and urban/rural residency in childhood ($\beta = -6.94$; $p = 0.0002$) modulated the association of *KIBRA* rs17070145 and *APOE* (rs7412, rs429358) gene variants with individual differences in mental rotation, respectively. The data obtained confirm the effect of the *KIBRA* rs17070145 T-allele on improved cognitive functioning and for the first time evidence the association of the mentioned genetic variant with spatial abilities in humans. A “protective” effect of the *APOE* $\epsilon 2$ allele on enhanced cognitive functioning is observed only under certain conditions related to childhood rearing.
Key words: *KIBRA*; *APOE*; cognitive abilities; mental rotation; linear regression; gene-environment interactions.

For citation: Kazantseva A.V., Enikeeva R.F., Davydova Yu.D., Mustafin R.N., Takhirova Z.R., Malykh S.B., Lobaskova M.M., Tikhomirova T.N., Khusnutdinova E.K. The role of the *KIBRA* and *APOE* genes in developing spatial abilities in humans. *Vavilovskii Zhurnal Genetiki i Seleksii = Vavilov Journal of Genetics and Breeding*. 2021;25(8):839–846. DOI 10.18699/VJ21.097

Введение

Изучение продуктивности когнитивных функций как составной части индивидуального личностного потенциала приобретает сегодня все большую актуальность в связи с тем, что уровень когнитивного функционирования лежит в основе жизненного успеха и самореализации каждого человека. В частности, в современном высокотехнологичном обществе пространственные способности (т. е. способности к пространственному мышлению) являются предиктором успешности в жизни и профессиональной деятельности, особенно в STEM (от *англ.* Science, Technology, Engineering, and Mathematics) дисциплинах (Nagy-Kondor, 2017). Существующие к настоящему времени гипотезы индивидуального развития пространственного мышления предполагают значительную роль генетических, эпигенетических и средовых факторов (Mustafin et al., 2020; Тахирова и др., 2021). По данным близнецовых исследований, вклад генетического компонента в вариации этого признака составляет 64–84 %, меняясь в зависимости от исследуемого типа пространственных способностей (Malanchini et al., 2020).

Согласно нейробиологическим гипотезам, существование индивидуальных различий в когнитивных способностях может быть обусловлено особенностями функционирования генов, участвующих в регуляции нейрогенеза и синаптической пластичности в таких регионах мозга, как префронтальная кора и гиппокамп (Mustafin et al., 2020). Последний процесс представляет собой формирование новых нейрональных связей в ответ на приобретение нового опыта. Важная роль в регуляции этого процесса принадлежит нейротрофическим факторам (*BDNF*, *NGF*), нейрексинам (*NRXN1*), нейрегулину (*NRG1*), синаптосомально-ассоциированному белку (*SNAP25*), глутаматергическому рецептору (*GRIN2B*) (Еникеева и др., 2017; Mustafin et al., 2020). Одним из наиболее значимых и повторяющихся результатов в области изучения когнитивного функционирования является связь аллельного варианта гена *APOE* $\epsilon 4$

с риском развития болезни Альцгеймера и повышенным темпом снижения когнитивных способностей (Porter et al., 2018; Li X. et al., 2019). Ранее предпринимались попытки оценить эффект различных вариантов генов, участвующих в регуляции нейрогенеза (*APOE*, *TOMM40*, *BDNF*, *SORL1*, *CLSTN2*), на скорость изменения когнитивных функций у индивидов старше 65–70 лет без когнитивного дефицита (Laukka et al., 2020). Учитывая, что около 60 % вариаций в когнитивных изменениях в онтогенезе коррелируют между различными когнитивными особенностями (эпизодической и семантической памятью, скоростью обработки информации, невербальным интеллектом, пространственным мышлением и др.) (Tucker-Drob et al., 2019), можно предположить, что аллельные варианты генов, белковые продукты которых связаны с регуляцией нейрогенеза, могут быть тоже ассоциированы с пространственными способностями.

Наряду с гено-кандидатным подходом существенный вклад в изучение генов комплексных признаков вносит другой методологический подход – полногеномный анализ ассоциаций (GWAS), позволивший выявить генетические варианты, участвующие в регуляции когнитивного функционирования. Одним из таких локусов является rs17070145, локализованный в интроне 9 гена *KIBRA* (Kidney and BRAin expressed protein), который был изначально идентифицирован в ходе GWAS эпизодической памяти в когортах из Швеции и Америки (Papassotiropoulos et al., 2006). Последующие работы подтвердили ассоциацию минорного аллеля T с улучшением эпизодической памяти (Porter et al., 2018) и пространственного обучения (Schuck et al., 2013). Недавний метаанализ, включавший 20 выборки по типу «случай-контроль», подтвердил ассоциацию аллеля rs17070145*С с увеличением риска развития болезни Альцгеймера и когнитивного дефицита среди индивидов зрелого возраста (Ling et al., 2018). Известно, что ген *KIBRA* (известный также как *WWC1*, WW domain-containing protein 1) кодирует белок сигнальной транс-

дукции, широко экспрессируемый в почках и отделах головного мозга, связанных с регуляцией памяти (гиппокамп, префронтальная кора, мозжечок и гипоталамус). Он участвует в большом количестве клеточных функций, включая миграцию клеток, везикулярный транспорт, регуляцию транскрипции, синаптогенез, нейрональный сигналинг, а также оказывает нейропротективное действие, способствуя ингибированию $\text{A}\beta$ -индуцированного апоптоза (Heitz et al., 2016). Кроме того, на функциональном уровне было показано, что снижение постсинаптического уровня белка *Kibra* опосредует снижение памяти и синаптической пластичности (Heitz et al., 2016). Необходимо отметить, что когнитивное функционирование может быть опосредовано аддитивным и эпистатическим взаимодействием белковых продуктов генов *APOE* и *KIBRA* (Wang et al., 2019), что говорит о необходимости одновременного анализа обоих генов.

К настоящему времени неизвестно, вовлечен ли локус rs17070145 в гене *KIBRA* в регуляцию других когнитивных способностей (в том числе пространственных) у индивидов более раннего возраста. Таким образом, учитывая, что аллель T в гене *KIBRA* в большинстве исследований лиц без когнитивного дефицита был ассоциирован с улучшением памяти и исполнительных функций и связан с лучшим функционированием префронтальной коры и гиппокампа (Papassotiropoulos et al., 2006; Zhang et al., 2009), мы предположили, что подобная связь может существовать и в отношении улучшения пространственного мышления у психически здоровых индивидов.

Помимо генетического компонента, индивидуальные вариации в пространственных способностях могут быть обусловлены особенностями микро- и макроокружения в онтогенезе, включая половую принадлежность (Laue et al., 2019). В связи с этим целью настоящего исследования является: 1) оценка основного эффекта полиморфных вариантов генов, участвующих в регуляции нейрогенеза и синаптической пластичности; 2) оценка ген-средовых взаимодействий в формировании индивидуальных особенностей пространственного мышления у индивидов без когнитивных нарушений.

Материалы и методы

В исследовании приняли участие 1011 психически здоровых индивидов (80 % женщин) – студенты вузов Республики Башкортостан и Удмуртской Республики (средний возраст 19.79 ± 1.69 года), из них: русских – 535, татар – 231, удмуртов – 160, индивидов смешанной этнической принадлежности – 85. Все добровольцы отрицали у себяотягощенную наследственность по психическим заболеваниям и не состояли на учете у психиатра и нарколога.

Оценка пространственных способностей проводилась в 2017–2019 гг. с помощью батареи тестовых заданий, оцениваемых как число правильных ответов на вопросы о вращении 3D фигур (shape rotation), которая была реализована в цифровом формате на психодиагностической платформе Российской академии образования. Все включенные индивиды прошли также анкетирование, учитывающее этническую принадлежность до трех поколений и ряд вопросов социального характера: особенности детско-родительских отношений (стиль родительского воспита-

ния, эпизоды плохого обращения в детстве, воспитание в полной/неполной семье), уровень доходов семьи, возраст матери и отца при рождении ребенка, вес ребенка при рождении, место воспитания, число детей в семье и порядок рождения, знание своего родного языка (билингвизм), наличие хронических заболеваний и табакокурения. Место воспитания (городская/сельская местность) определялось на основании численности населенного пункта, согласно (Kazantseva et al., 2020): к сельской местности были отнесены демографические единицы численностью менее 50000 человек. Все респонденты заполнили добровольное согласие на участие в исследовании. Исследование было одобрено биоэтическим комитетом Института биохимии и генетики УФИЦ РАН.

Сбор биологического материала осуществлялся в 2017–2019 гг. с последующим выделением ДНК из лимфоцитов периферической крови. Генотипирование 10 полиморфных локусов генов *NGF* (rs6330), *NRXN1* (rs1045881, rs4971648), *KIBRA* (rs17070145), *NRG1* (rs6994992), *BDNF* (rs6265), *GRIN2B* (rs3764030), *APOE* (rs7412, rs429358), *SNAP25* (rs363050) выполнялось методом ПЦР в реальном времени с использованием наборов KASP (LGC Genomics, Великобритания) на амплификаторе CFX96 (BioRad, США) с возможностью проведения анализа флуоресценции по конечной точке. Генотипы в гене *APOE* были сгруппированы на основании наличия аллелей $\epsilon 2$, $\epsilon 3$, $\epsilon 4$.

Количественные данные проверяли на подчинение закону распределения Гаусса с помощью *W*-теста Шапиро–Уилка ($p > 0.05$). Основной эффект полиморфных локусов оценивали с помощью множественного линейного регрессионного анализа. Были проанализированы различные статистические модели (аддитивная, доминантная, рецессивная) в программе PLINK v.1.09, при этом половая, этническая принадлежность и наличие аллеля *APOE* $\epsilon 4$ были включены в качестве независимых переменных наряду с генотипами (формула (1)). В модель линейной регрессии для оценки ген-средовых взаимодействий также были включены изученные социодемографические параметры и генотипы в качестве независимых переменных, согласно формуле (2):

$$Y_{(G)} = k + \beta_1 \text{COV}_1 + \beta_2 \text{COV}_2 + \beta_3 \text{COV}_3 + \beta_4 x_4, \quad (1)$$

$$Y_{(G \times E)} = k + \beta_1 \text{COV}_1 + \beta_2 \text{COV}_2 + \beta_3 \text{COV}_3 + \beta_4 x_4 + \beta_5 \text{COV}_5 + \beta_6 x_4 \text{COV}_5, \quad (2)$$

где Y – показатель пространственного мышления; k – константа; β_1, \dots, β_6 – коэффициенты регрессии; COV_1 – половая принадлежность; COV_2 – этническая принадлежность; COV_3 – наличие/отсутствие аллеля *APOE* $\epsilon 4$; x_4 – наличие минорного аллеля анализируемого локуса в случае доминантной модели (число копий минорного аллеля – для аддитивной модели); COV_5 – средовой фактор; $x_4 \text{COV}_5$ – эффект взаимодействия аллеля и средового фактора.

В случае выявления статистически значимой модели ген-средового взаимодействия проводился стратификационный анализ между группами, разделенными как по средовому, так и по генетическому компоненту (SPSS 23.0). Для коррекции на множественность сравнений была осуществлена процедура FDR (PLINK v.1.09).

Результаты

В настоящей работе распределение частот аллелей и генотипов изученных полиморфных локусов генов соответствовало распределению Харди–Вайнберга (см. таблицу). Последующий множественный линейный регрессионный анализ, проведенный в общей выборке с включением половой, этнической принадлежности и наличия «рискового» аллеля *APOE* $\epsilon 4$ в качестве ковариат, продемонстрировал ассоциацию аллеля Т полиморфного локуса rs17070145 в гене *KIBRA* с более высоким уровнем пространственного мышления ($\beta = 1.32$; $\beta_{ST} = 0.10$; $p = 0.003$; $p_{FDR} = 0.037$; $r^2 = 0.007$) по сравнению с носителями генотипа rs17070145*CC (в аддитивной модели, см. таблицу).

При моделировании линейной регрессии отдельно в группах женщин, мужчин, носителей и носителей аллеля *APOE* $\epsilon 4$ не выявлено статистически значимого эффекта изученных локусов после коррекции на множественность сравнений ($p_{FDR} > 0.05$, см. таблицу). Средние значения уровня пространственного мышления в зависимости от генотипа полиморфного локуса rs17070145 в гене *KIBRA*

в общей группе и с учетом половой принадлежности и наличия/отсутствия аллеля *APOE* $\epsilon 4$ продемонстрированы на рис. 1.

В результате анализа ген-средовых взаимодействий, учитывающего, наряду с генетическими вариантами, эффект различных социальных параметров, было показано, что табакокурение модулирует ассоциацию локуса rs17070145 в гене *KIBRA* с индивидуальными различиями в пространственных способностях ($\beta = 3.74$; $\beta_{ST} = 0.14$; $p = 0.010$). Для уточнения эффекта статуса курения на уровень когнитивных способностей был проведен стратификационный анализ, который продемонстрировал, что лучшее пространственное мышление характерно для носителей аллеля rs17070145*Т, заявивших о табакокурении, по сравнению с теми, кто отрицал у себя наличие такого поведения ($\beta = 4.59$; $\beta_{ST} = 0.22$; $r^2 = 0.003$; $p_{FDR} = 0.004$) (рис. 2, а). Кроме того, модель, включавшая в себя варианты гена *APOE* и место воспитания в детстве, также достигла уровня статистической значимости ($\beta = -6.94$; $\beta_{ST} = -0.23$; $p = 0.0002$). Причем наилучший уровень

Изученные полиморфные локусы, тест Харди–Вайнберга и результаты линейного регрессионного анализа ассоциации генов с пространственными способностями (аддитивная модель) в общей группе и подгруппах

Ген	SNP	Аллели ^а	MAF	p_{HWE}	Общая выборка		Женщины		Мужчины		<i>APOE</i> $\epsilon 4+$		<i>APOE</i> $\epsilon 4-$	
					β_{ST}	p	β_{ST}	p	β_{ST}	p	β_{ST}	p	β_{ST}	p
<i>NGF</i>	rs6330	A/G	0.400	0.056	-0.01	0.582	0.01	0.677	-0.14	0.056	0.01	0.846	-0.01	0.835
<i>NRXN1</i>	rs1045881	T/C	0.176	0.446	-0.04	0.216	-0.05	0.200	-0.01	0.868	-0.08	0.213	-0.01	0.851
	rs4971648	C/T	0.223	0.053	0.01	0.813	0.02	0.648	-0.03	0.711	-0.05	0.467	0.01	0.715
<i>NRG1</i>	rs6994992	T/C	0.428	0.697	-0.05	0.168	-0.04	0.288	-0.08	0.327	-0.15	0.027 ^f	-0.02	0.604
<i>BDNF</i>	rs6265	A/G	0.146	0.248	0.01	0.890	0.01	0.857	0.01	0.949	0.07	0.325	-0.01	0.790
<i>GRIN2B</i>	rs3764030	T/C	0.224	0.359	0.08	0.019 ^b	0.07	0.079	0.13	0.083	0.13	0.049	0.06	0.137
<i>APOE</i>	rs7412	$\epsilon 4+$	0.134	0.825	-0.12	0.337	-0.32	0.036 ^d	0.29	0.211	-	-	-	-
	rs429358	$\epsilon 2+$	0.079	0.359	-0.02	0.468	-0.02	0.608	-0.07	0.399	-	-	-	-
<i>SNAP25</i>	rs363050	G/A	0.442	0.897	0.01	0.801	0.02	0.679	-0.02	0.789	0.01	0.914	0.01	0.875
<i>KIBRA</i>	rs17070145	T/C	0.431	0.055	0.10	0.003^c	0.09	0.022 ^e	0.15	0.057	0.15	0.0339	0.08	0.036 ^h

Примечание. MAF – частота минорного аллеля; p_{HWE} – p -value для теста Харди–Вайнберга; β_{ST} – стандартизованный коэффициент регрессии; p – p -value для теста Вальда (Wald test). Статистически значимые различия (после FDR-коррекции) выделены жирным шрифтом. ^a минорный/мажорный аллели; ^b $p_{FDR} = 0.098$; ^c $p_{FDR} = 0.037$; ^d $p_{FDR} = 0.183$; ^e $p_{FDR} = 0.183$; ^f $p_{FDR} = 0.164$; ^g $p_{FDR} = 0.164$; ^h $p_{FDR} = 0.368$.

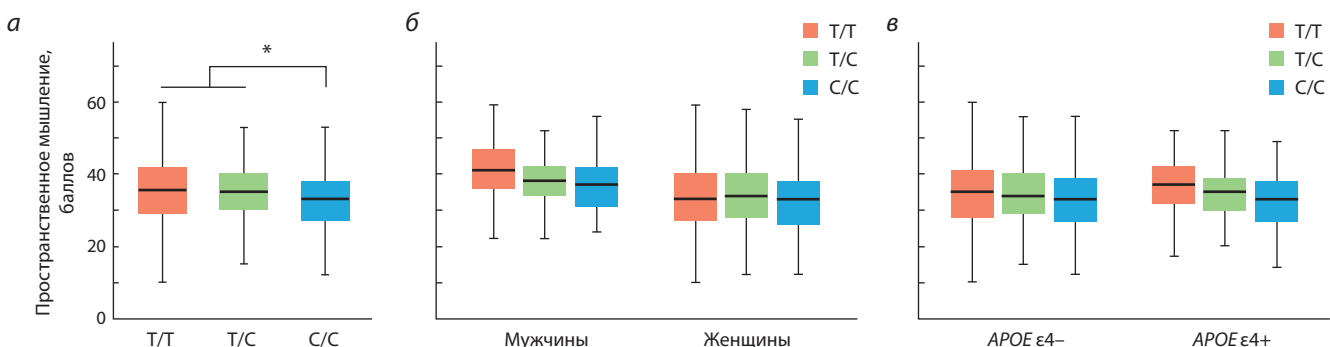


Рис. 1. Средние значения уровня пространственного мышления в зависимости от генотипа полиморфного локуса rs17070145 в гене *KIBRA* в общей группе (а) и с учетом половой принадлежности (б) и наличия/отсутствия аллеля *APOE* $\epsilon 4$ (в).

Статистически значимые различия в уровне пространственных способностей между группами отмечены скобками (* $p_{FDR} < 0.05$).

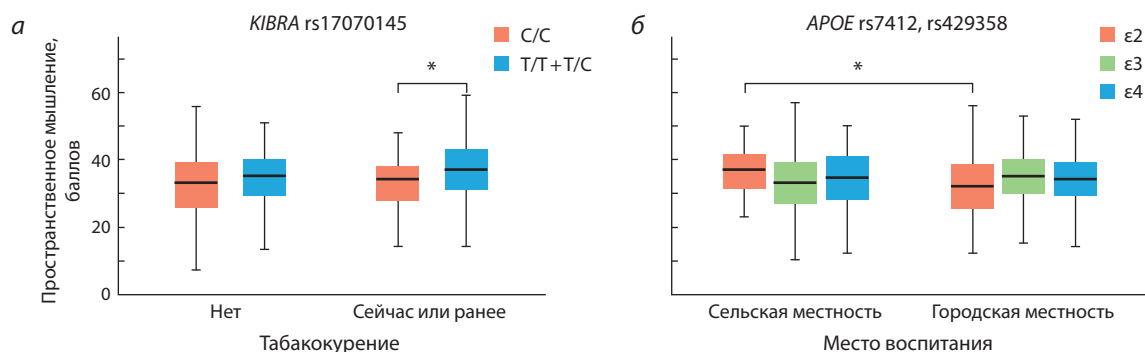


Рис. 2. Результаты анализа ген-средовых взаимодействий, демонстрирующие модулирующий эффект (а) табакокурения на ассоциацию полиморфного варианта rs17070145 в гене *KIBRA*, (б) места воспитания на ассоциацию вариантов гена *APOE* с уровнем пространственного мышления.

Статистически значимые различия в уровне пространственных способностей между группами отмечены скобками (* $p_{FDR} < 0.05$).

пространственных способностей был обнаружен у носителей «благоприятного» аллеля *APOE* $\epsilon 2$, воспитанных в сельской местности, по сравнению с теми, кто провел свое детство в городских условиях ($\beta = -6.04$; $\beta_{ST} = -0.25$; $r^2 = 0.06$; $p_{FDR} = 0.021$) (см. рис. 2, б).

Обсуждение

Поскольку ранее была продемонстрирована необходимость включения в оцениваемые статистические модели известного фактора риска формирования когнитивного дефицита (аллеля $\epsilon 4$ в гене *APOE*) (Porter et al., 2018; Li X. et al., 2019), в настоящей работе осуществлялась проверка гипотез как в общей выборке (с включением этого «рискового» аллеля в модель линейной регрессии как ковариаты), так и в выборках, разделенных на основании носительства аллеля *APOE* $\epsilon 4$. Предыдущие исследования свидетельствуют о том, что у индивидов без когнитивного дефицита, содержащих в своем геноме аллель *APOE* $\epsilon 4$ (связанный с накоплением $A\beta$ -амилоида), наблюдалась большая скорость снижения вербальной эпизодической памяти и гипотрофии гиппокампа в случае присутствия генотипа rs17070145*CC в гене *KIBRA* по сравнению с носителями минорного аллеля T (Porter et al., 2018). В нашем исследовании при анализе индивидов возрастной группы 18–25 лет без когнитивных нарушений не обнаружено существенного эффекта наличия аллеля *APOE* $\epsilon 4$ на ассоциацию вариантов гена *KIBRA* с уровнем пространственных способностей. Тем не менее мы включили данный «рисковый» аллель в гене *APOE* в качестве независимой переменной в модель множественной регрессии. В результате нами впервые был продемонстрирован позитивный эффект полиморфного варианта rs17070145*T в гене *KIBRA* на формирование более высокого уровня пространственного мышления у лиц без когнитивного дефицита, что в определенной мере согласуется с данными, полученными другими научными группами у психически здоровых лиц без когнитивных нарушений (Schuck et al., 2013; Porter et al., 2018).

Выявленный нами эффект подтверждается результатами функциональных исследований, в которых было показано, что полиморфный вариант rs17070145 в гене *KIBRA* связан с объемом серого вещества в префронтальной коре и парагиппокампальной извилине у лиц пожилого

возраста (Li R. et al., 2020). В частности, количество серого вещества, по результатам воксель-ориентированной морфометрии, снижено у носителей аллеля rs17070145*С по сравнению с носителями генотипа rs17070145*ТТ как у лиц зрелого возраста (Li R. et al., 2020), так и у более молодых индивидов (Wang et al., 2013), что, в свою очередь, отражается на улучшении когнитивного функционирования у носителей минорного аллеля Т. Интересно, что у лиц молодого возраста в случае наличия аллеля С, связанного со снижением серого вещества, наблюдается компенсаторный эффект посредством усиления синхронизации между отделами головного мозга, участвующими в регуляции исполнительного контроля (Wang et al., 2013). Полученные нами результаты могут быть объяснены высоким уровнем долговременной потенциации в гиппокампе и связанным с этим значительным уровнем когнитивного функционирования в случае увеличения экспрессии гена *KIBRA* (Heitz et al., 2016), что, возможно, обусловлено наличием аллеля rs17070145*T. С другой стороны, изученный локус rs17070145 может находиться в неравновесии по сцеплению с другими функциональными вариантами (приводящими к возникновению миссенс-мутаций rs3822660G/T или M734I, rs3822659T/G или S735A), локализованными в экзоне 15 гена *KIBRA*, которые опосредуют дифференциальное Ca^{2+} -зависимое связывание C2-домена белка с фосфатидилинозитолами, участвуя, таким образом, в регуляции клеточных путей (Duning et al., 2013).

Ученые приходят к выводу, что противоречивость опубликованных данных в отношении локуса rs17070145 в гене *KIBRA*, скорее всего, объясняется особенностями когнитивного статуса исследуемой выборки, а также демографическими параметрами, включая возраст (Zhang et al., 2009; Li X. et al., 2019). В этой связи мы проанализировали различные регрессионные модели, которые включали средовые факторы. Одним из интересных результатов, полученных в нашей работе, является эффект табакокурения, который модулирует ассоциацию аллельного варианта в гене *KIBRA* с уровнем пространственного мышления. Другой исследовательской группе также удалось выявить, что меньшее количество постоянных ошибок в когнитивных тестах наблюдалось у лиц с никотиновой зависимостью из европейских популяций, по сравнению

с теми, кто злоупотреблял табакокурением в прошлом, но только при наличии у них аллеля rs17070145*Т в гене *KIBRA* (Zhang et al., 2009). Примечательно, что в нашем исследовании при включении в модель линейной регрессии взаимодействия параметров (генотипа *KIBRA* rs17070145 и «статуса курения») тоже была обнаружена ассоциация минорного аллеля Т с более высокими способностями к мысленному вращению предметов, которая наблюдалась у индивидов, заявивших о табакокурении, по сравнению с теми, кто отрицал у себя наличие такого поведения. Таким образом, предполагается, что никотин оказывает позитивный эффект на когнитивные способности (включая исполнительные функции, внимание) у индивидов с аллелем Т (Zhang et al., 2009). Согласно результатам наших предыдущих работ, никотин может выступать в качестве модулятора генетической ассоциации индивидуальных когнитивных и психологических особенностей в выборке здоровых индивидов (Davydova et al., 2020), что может быть связано с изменением эпигенетического профиля в изученных генах под действием никотина.

Несмотря на то что многочисленные работы свидетельствуют об ассоциации «рискового» аллеля *APOE* ε4 с развитием когнитивного дефицита и болезни Альцгеймера, снижением объема серого вещества в гиппокампе (Porter et al., 2018; Li X. et al., 2019), ухудшением пространственного мышления (Laczo et al., 2020), нами не был идентифицирован основной эффект аллельных вариантов гена *APOE* на формирование особенностей пространственного мышления у психически здоровых индивидов без когнитивных нарушений. Ранее предпринимались попытки оценить совместный эффект аллеля *APOE* ε4 и средовых факторов (табакокурения, физической активности, наличия лишнего веса, уровня образования) на уровень когнитивных характеристик у индивидов 40–79 лет, которые не обнаружили значимых моделей ген-средовых взаимодействий (Rodriguez et al., 2018). Тем не менее проведенный нашей научной группой анализ ген-средовых взаимодействий позволил выявить вовлеченность аллельных вариантов гена *APOE* в развитие пространственного мышления в зависимости от места воспитания индивида (городской/сельской местности). Наилучший уровень пространственных способностей был характерен для индивидов – носителей «благоприятного» аллеля *APOE* ε2, воспитанных в сельской местности, по сравнению с теми, кто провел свое детство в городских условиях. Таким образом, на основании полученных нами данных можно предположить неблагоприятный эффект воспитания в городской местности, который проявляется даже в случае наличия «благоприятного» аллеля *APOE* ε2, связанного с увеличением нейрональной активности (Davis et al., 2020).

В опубликованных данных других научных групп также наблюдалась корреляция между отсутствием когнитивного дефицита в зрелом возрасте и доступом к «озелененным» территориям в детстве, причем этот эффект был характерен для лиц, не имеющих аллель *APOE* ε4 (Cherrie et al., 2018). Интересно, что наличие «озелененной» инфраструктуры в ближайшей доступности оказывало положительное влияние на улучшение памяти и внимания у детей школьного возраста даже за один год (Dadvand et al., 2015), а долговременное проживание в озелененной

местности коррелировало с увеличением объема серого вещества в префронтальной коре головного мозга, объясняя, таким образом, улучшение когнитивных функций (Dadvand et al., 2018). Объяснений такому наблюдению может быть несколько. Во-первых, проживание в урбанизированной местности связано с более высоким содержанием экополютантов и ксенобиотиков, что приводит к нарушению регуляции различных нейромедиаторных систем мозга (Dadvand et al., 2018). Во-вторых, известно о существовании различий в степени латерализации функций, особенностях речевого развития и протекания зрительно-пространственных процессов в зависимости от проживания в городской/сельской местности в детстве (Поляков, 2008). В частности, для сельской популяции характерно форсированное развитие правополушарных структур мозга, тогда как городские школьники демонстрируют преимущественное развитие функциональных систем левого полушария, что выражается в особенностях их когнитивной деятельности. В-третьих, позитивный эффект воспитания в сельской местности на когнитивные характеристики может быть связан с особенностями питания, причем только в случае отсутствия в геноме «неблагоприятного» *APOE* ε4 аллеля, что было обнаружено ранее другими авторами (Martínez-Lapiscina et al., 2014). С одной стороны, употребление детьми, выросшими в малых населенных пунктах, более экологичных, доступных фермерских продуктов и больший уровень их физической активности (например, помощь старшим членам семьи на приусадебных участках), с другой, могут способствовать «проявлению» положительного эффекта аллеля ε2 на уровень пространственного мышления. В-четвертых, как следствие воспитания в сельской местности, дети могут получить «благоприятный» состав микробиоты кишечника, который, как показали научные результаты последних лет (Mancabelli et al., 2017), оказывает прямое воздействие на работу головного мозга посредством функционирования оси «мозг–микробиом кишечника».

В то же время урбанизация населения сопровождается увеличением риска развития психических и когнитивных нарушений вследствие снижения воздействия макро- и микроорганизмов, приводя к нарушению иммунорегуляции. Это, в свою очередь, может выражаться в увеличенном воспалительном ответе организма на психологические стрессоры, связанном с проживанием в высокотехнологичном обществе по сравнению с малыми территориальными единицами (Rook et al., 2013). Кроме того, влияние места проживания на уровень когнитивного функционирования может быть обусловлено излишним уровнем стресса, характерным для проживания в городской местности и коррелирующим с повышенным уровнем кортизола. В одной из работ сообщалось о наличии взаимодействия между уровнем кортизола и присутствием в геноме «рискового» аллеля *APOE* ε4, что приводило к снижению когнитивного функционирования (Lee et al., 2008).

Таким образом, продемонстрированный нами эффект ген-средовых взаимодействий, оказывающих влияние на особенности развития пространственного мышления, позволяет предположить, что положительный эффект наличия аллеля *APOE* ε2 на когнитивные способности может проявляться только в случае воспитания в малых

населенных пунктах, что, вероятно, оказывает благоприятное воздействие на протекание нейрональных процессов.

Несмотря на возможный эффект эпистатических или аддитивных взаимодействий генов, участвующих в регуляции нейрогенеза и синаптической пластичности (Wang et al., 2019), мы не выявили ни основной, ни эпистатический эффект генов *BDNF*, *NGF*, *NRXN1*, *NRG1*, *SNAP25*, *GRIN2B* в формировании индивидуальных особенностей в пространственных способностях. Другие работы также продемонстрировали отсутствие ассоциации вариантов генов регуляции нейрогенеза (*APOE*, *SORL1*, *BDNF*, *TOMM40*, *KIBRA*, *COMT*) с уровнем пространственных способностей у индивидов 40–60 лет (Korthauer et al., 2018). Согласно нашим предыдущим исследованиям, ряд генов, участвующих в регуляции синаптической пластичности, включая гены *SNAP25*, *NRXN1*, *NRG1*, оказывается вовлеченным в формирование индивидуальных различий в уровне таких когнитивных характеристик, как математические способности (Казанцева и др., 2020) и объем рабочей памяти (Еникеева и др., 2017). Высказанное в настоящей работе предположение об ассоциации аллельных вариантов генов, участвующих в нейрогенезе, в формировании пространственного мышления, не было подтверждено.

Заключение

В ходе междисциплинарного исследования был обнаружен основной эффект гена *KIBRA* на формирование особенностей пространственного мышления у индивидов без когнитивных нарушений, причем наличие табакокурения у респондентов оказывало позитивный модулирующий эффект на улучшение исследованного типа когнитивных способностей у носителей минорного аллеля rs17070145*Т. Следует отметить, что нами был подтвержден «протективный» эффект аллеля *APOE* ε2 на улучшение когнитивного функционирования, который проявлялся только при сочетании такого благоприятного параметра, как воспитание в сельской местности в детстве. Полученные результаты согласуются с ранее высказанными представлениями о связи минорного аллеля rs17070145*Т в гене *KIBRA* с улучшением когнитивных функций и впервые свидетельствуют о вовлеченности данного генетического варианта в развитие особенностей пространственного мышления.

Настоящее исследование имеет ряд преимуществ, включая большой объем выборки одного возраста, коррекцию на половую и этническую принадлежность, наличие «рискового» аллеля гена *APOE* (предусматривающее включение данных параметров в модель множественной линейной регрессии). Анализируемая выборка была собрана до пандемии COVID-19. Это позволило избежать возможного воздействия вируса SARS-CoV-2 на нервную систему и когнитивные функции, что неоднократно было продемонстрировано (Fotuhi et al., 2020).

Список литературы / References

Еникеева Р.Ф., Лобаскова М.М., Казанцева А.В., Романова А.Р., Карунас А.С., Малых С.Б., Хуснутдинова Э.К., Тихомирова Т.Н. Роль генов регуляции синаптической пластичности в формировании индивидуальных различий в объеме рабочей памяти. *Теорет. и эксперимент. психология*. 2017;10(4):6-15.

- [Enikeeva R.F., Lobaskova M.M., Kazantseva A.V., Romanova A.R., Karunas A.A., Malykh S.B., Khusnutdinova E.K., Tikhomirova T.N. The role of synaptic plasticity genes in individual differences in working memory. *Teoreticheskaya i Experimental'naya Psikhologiya = Theoretical and Experimental Psychology*. 2017;10(4):6-15. (in Russian)]
- Казанцева А.В., Еникеева Р.Ф., Романова А.Р., Малых С.Б., Галютдинова С.И., Хуснутдинова Э.К. Взаимосвязь стресс-обусловленного когнитивного функционирования с вариантами генов регуляции синаптической пластичности. *Генетика*. 2020; 56(1):98-106. DOI 10.31857/S0016675820010063.
- [Kazantseva A.V., Enikeeva R.F., Romanova A.R., Malykh S.B., Galyautdinova S.I., Khusnutdinova E.K. Stress-associated cognitive functioning is controlled by variations in synaptic plasticity genes. *Russ. J. Genet.* 2020;56(1):88-95. DOI 10.1134/S1022795420010068.]
- Поляков В.М. Развитие высших психических процессов в городской и сельской популяциях детей. *Культ.-ист. психология*. 2008;4(1):9-16.
- [Polyakov V.M. Development of higher mental processes in urban and rural children. *Kul'turno-istoricheskaya Psikhologiya = Cultural-Historical Psychology*. 2008;4(1):9-16. (in Russian)]
- Тахирова З.Р., Казанцева А.В., Еникеева Р.Ф., Вартанян Г.А., Солдатова Е.Л., Завьялова И.Ю., Малых А.С., Давыдова Ю.Д., Валиев Р.Р., Нурғалиева А.Х., Хамета Я.А., Хуснутдинова Э.К., Малых С.Б. Психогенетика пространственных способностей человека. *Рос. психол. журн.* 2021;18(2):67-93. DOI 10.21702/rpj.2021.2.5.
- [Takhirova Z.R., Kazantseva A.V., Enikeeva R.F., Vartanyan G.A., Soldatova E.L., Zavyalova I.Yu., Malykh A.S., Davydova Yu.D., Valiev R.R., Nurgalieva A.Kh., Khameta Ya.A., Khusnutdinova E.K., Malykh S.B. Psychogenetics of human spatial abilities. *Rossiyskiy Psikhologicheskii Zhurnal = Russian Psychological Journal*. 2021; 18(2):67-93. DOI 10.21702/rpj.2021.2.5. (in Russian)]
- Cherrie M.P.C., Shortt N.K., Mitchell R.J., Taylor A.M., Redmond P., Thompson C.W., Starr J.M., Deary I.J., Pearce J.R. Green space and cognitive ageing: a retrospective life course analysis in the Lothian Birth Cohort 1936. *Soc. Sci. Med.* 2018;196:56-65. DOI 10.1016/j.socscimed.2017.10.038.
- Dadvand P., Nieuwenhuijsen M.J., Esnaola M., Forns J., Basagaña X., Alvarez-Pedrerol M., Rivas I., López-Vicente M., De Castro Pascual M., Su J., Jerrett M., Querol X., Sunyer J. Green spaces and cognitive development in primary schoolchildren. *Proc. Natl. Acad. Sci. USA*. 2015;112(26):7937-7942. DOI 10.1073/pnas.1503402112.
- Dadvand P., Pujol J., Macià D., Martínez-Vilavella G., Blanco-Hinojo L., Mortamais M., Alvarez-Pedrerol M., Fenoll R., Esnaola M., Dalmau-Bueno A., López-Vicente M., Basagaña X., Jerrett M., Nieuwenhuijsen M.J., Sunyer J. The association between lifelong greenspace exposure and 3-dimensional brain magnetic resonance imaging in Barcelona schoolchildren. *Environ. Health Perspect.* 2018;126(2):027012. DOI 10.1289/EHP1876.
- Davis A.A., Inman C.E., Wargel Z.M., Dube U., Freeberg B.M., Galluppi A., Haines J.N., Dhavale D.D., Miller R., Choudhury F.A., Sullivan P.M., Cruchaga C., Perlmutter J.S., Ulrich J.D., Benitez B.A., Kotzbauer P.T., Holtzman D.M. APOE genotype regulates pathology and disease progression in synucleinopathy. *Sci. Transl. Med.* 2020;12(529):eaay3069. DOI 10.1126/scitranslmed.aay3069.
- Davydova Yu.D., Kazantseva A.V., Enikeeva R.F., Mustafin R.N., Enikeeva R.F., Lobaskova M.M., Malykh S.B., Gilyazova I.R., Khusnutdinova E.K. The role of oxytocin receptor (*OXT*) gene polymorphisms in the development of aggressive behavior in healthy individuals. *Russ. J. Genet.* 2020;56(9):1129-1138. DOI 10.1134/S1022795420090057.
- Duning K., Wennmann D.O., Bokemeyer A., Reissner C., Werschling H., Thomas C., Buschert J., Guske K., Franke V., Flöel A., Lohmann H., Knecht S., Brand S.M., Pöter M., Rescher U., Missler M., Seelheim P., Pröpper C., Boeckers T.M., Makuch L.,

- Huganir R., Weide T., Brand E., Pavenstädt H., Kremerskothén J. Common exonic missense variants in the C2 domain of the human *KIBRA* protein modify lipid binding and cognitive performance. *Transl. Psychiatry*. 2013;3(6):e272. DOI 10.1038/tp.2013.49.
- Fotuhi M., Mian A., Meysami S., Raji C.A. Neurobiology of COVID-19. *J. Alzheimers Dis.* 2020;76(1):3-19. DOI 10.3233/JAD-200581.
- Heitz F.D., Farinelli M., Mohanna S., Kahn M., Duning K., Frey M.C., Pavenstädt H., Mansuy I.M. The memory gene *KIBRA* is a bidirectional regulator of synaptic and structural plasticity in the adult brain. *Neurobiol. Learn. Mem.* 2016;135:100-114. DOI 10.1016/j.nlm.2016.07.028.
- Kazantseva A.V., Davydova Yu.D., Enikeeva R.F., Lobaskova M.M., Mustafin R.N., Malykh S.B., Takhirova Z.R., Khusnutdinova E.K. *AVPR1A* main effect and *OXTR*-by-environment interplay in individual differences in depression level. *Heliyon*. 2020;6(10):e05240. DOI 10.1016/j.heliyon.2020.e05240.
- Korthauer L.E., Awe E., Frahmnd M., Driscoll I. Genetic risk for age-related cognitive impairment does not predict cognitive performance in middle age. *J. Alzheimers Dis.* 2018;64(2):459-471. DOI 10.3233/JAD-171043.
- Laczó J., Cechova K., Parizkova M., Lerch O., Andel R., Matoska V., Kaplan V., Matuskova V., Nedelska Z., Vyhnaek M., Hort J. The combined effect of *APOE* and *BDNF* Val66Met polymorphisms on spatial navigation in older adults. *J. Alzheimers Dis.* 2020;78(4):1473-1492. DOI 10.3233/JAD-200615.
- Lauer J.E., Yhang E., Lourenco S.F. The development of gender differences in spatial reasoning: a meta-analytic review. *Psychol. Bull.* 2019;145(6):537-565. DOI 10.1037/bul0000191.
- Laukka E.J., Köhncke Y., Papenberg G., Fratiglioni L., Bäckman L. Combined genetic influences on episodic memory decline in older adults without dementia. *Neuropsychology*. 2020;34(6):654-666. DOI 10.1037/neu0000637.
- Lee B.K., Glass T.A., Wand G.S., McAtee M.J., Bandeen-Roche K., Bolla K.I., Schwartz B.S. Apolipoprotein E genotype, cortisol, and cognitive function in community-dwelling older adults. *Am. J. Psychiatry*. 2008;165(11):1456-1464. DOI 10.1176/appi.ajp.2008.07091532.
- Li R., Wan W., Li J. *KIBRA* polymorphism modulates gray matter volume to influence cognitive ability in the elderly. *Brain Imaging Behav.* 2020;14(5):1388-1394. DOI 10.1007/s11682-019-00047-1.
- Li X., Hildebrandt A., Sommer W., Wilhelm O., Reuter M., Montag C., Zhou C. Cognitive performance in young *APOE* $\epsilon 4$ carriers: a latent variable approach for assessing the genotype-phenotype relationship. *Behav. Genet.* 2019;49(5):455-468. DOI 10.1007/s10519-019-09961-y.
- Ling J., Huang Y., Zhang L., Wei D., Cheng W. Association of *KIBRA* polymorphism with risk of Alzheimer's disease: evidence based on 20 case-control studies. *Neurosci. Lett.* 2018;662:77-83. DOI 10.1016/j.neulet.2017.08.057.
- Malanchini M., Rimfeld K., Shakeshaft N.G., McMillan A., Schofield K.L., Rodic M., Rossi V., Kovas Y., Dale P.S., Tucker-Drob E.M., Plomin R. Evidence for a unitary structure of spatial cognition beyond general intelligence. *NPJ Sci. Learn.* 2020;5:9. DOI 10.1038/s41539-020-0067-8.
- Mancabelli L., Milani C., Lugli G.A., Turrone F., Ferrario C., van Sinderen D., Ventura M. Meta-analysis of the human gut microbiome from urbanized and pre-agricultural populations. *Environ. Microbiol.* 2017;19(4):1379-1390. DOI 10.1111/1462-2920.13692.
- Martínez-Lapiscina E.H., Galbete C., Corella D., Toledo E., Buil-Cosiales P., Salas-Salvado J., Ros E., Martínez-González M.A. Genotype patterns at *CLU*, *CRI*, *PICALM* and *APOE*, cognition and Mediterranean diet: the PREDIMED-NAVARRA trial. *Genes Nutr.* 2014;9(3):393. DOI 10.1007/s12263-014-0393-7.
- Mustafin R.N., Kazantseva A.V., Enikeeva R.F., Malykh S.B., Khusnutdinova E.K. Longitudinal genetic studies of cognitive characteristics. *Vavilovskii Zhurnal Genetiki i Selekcii = Vavilov Journal of Genetics and Breeding*. 2020;24(1):87-95. DOI 10.18699/VJ20.599.
- Nagy-Kondor R. Spatial ability: measurement and development. In: Khine M.S. (Ed.) *Visual-Spatial Ability in STEM Education: Transforming research into practice*. Cham: Springer Int. Publ., 2017; 35-58. DOI 10.1007/978-3-319-44385-0_3.
- Papassotiropoulos A., Stephan D.A., Huentelman M.J., Hoernndli F.J., Craig D.W., Pearson J.V., Huynh K.-D., Brunner F., Corneveaux J., Osborne D., Wollmer M.A., Aerni A., Coluccia D., Hänggi J., Mondadori C.R.A., Buchmann A., Reiman E.M., Caselli R.J., Henke K., de Quervain D.J.-F. Common *Kibra* alleles are associated with human memory performance. *Science*. 2006;314:475-478. DOI 10.1126/science.1129837.
- Porter T., Burnham S.C., Doré V., Savage G., Bourgeat P., Begeham K., Milicic L., Ames D., Bush A.I., Maruff P., Masters C.L., Rowe C.C., Rainey-Smith S., Martins R.N., Groth D., Verdile G., Villemagne V.L., Laws S.M. *KIBRA* is associated with accelerated cognitive decline and hippocampal atrophy in *APOE* $\epsilon 4$ -positive cognitively normal adults with high $A\beta$ -amyloid burden. *Sci. Rep.* 2018;8:2034. DOI 10.1038/s41598-018-20513-y.
- Rodriguez F.S., Schroeter M.L., Arélin K., Witte A.V., Baber R., Burkhardt R., Engel C., Löffler M., Thiery J., Villringer A., Luck T., Riedel-Heller S.G. *APOE* $\epsilon 4$ -genotype and lifestyle interaction on cognitive performance: results of the LIFE-Adult-study. *Health Psychol.* 2018;37(2):194-205. DOI 10.1037/hea0000515.
- Rook G.A., Lowry C.A., Raison C.L. Microbial 'Old Friends', immunoregulation and stress resilience. *Evol. Med. Public Health*. 2013; 2013(1):46-64. DOI 10.1093/emph/eot004.
- Schuck N.W., Doeller C.F., Schjeide B.M., Schröder J., Fensch P.A., Bertram L., Li S.C. Aging and *KIBRA*/*WWC1* genotype affect spatial memory processes in a virtual navigation task. *Hippocampus*. 2013;23(10):919-930. DOI 10.1002/hipo.22148.
- Tucker-Drob E.M., Brandmaier A.M., Lindenberger U. Coupled cognitive changes in adulthood: a meta-analysis. *Psychol. Bull.* 2019; 145(3):273-301. DOI 10.1037/bul0000179.
- Wang D., Hu L., Xu X., Ma X., Li Y., Liu Y., Wang Q., Zhuo C. *KIBRA* and *APOE* gene variants affect brain functional network connectivity in healthy older people. *J. Gerontol. A Biol. Sci. Med. Sci.* 2019;74(11):1725-1733. DOI 10.1093/gerona/glz004.
- Wang D., Liu B., Qin W., Wang J., Zhang Y., Jiang T., Yu C. *KIBRA* gene variants are associated with synchronization within the default-mode and executive control networks. *Neuroimage*. 2013;69:213-222. DOI 10.1016/j.neuroimage.2012.12.022.
- Zhang H., Kranzler H.R., Poling J., Gruen J.R., Gelernter J. Cognitive flexibility is associated with *KIBRA* variant and modulated by recent tobacco use. *Neuropsychopharmacology*. 2009;34(12):2508-2516. DOI 10.1038/npp.2009.80.

ORCID ID

A.V. Kazantseva orcid.org/0000-0002-3744-8058
R.F. Enikeeva orcid.org/0000-0002-4301-5283
Yu.D. Davydova orcid.org/0000-0003-3508-4710
R.N. Mustafin orcid.org/0000-0002-4091-382X

Z.R. Takhirova orcid.org/0000-0003-3609-1971
S.B. Malykh orcid.org/0000-0002-3786-7447
M.M. Lobaskova orcid.org/0000-0003-0318-6480
T.N. Tikhomirova orcid.org/0000-0002-6748-763X
E.K. Khusnutdinova orcid.org/0000-0003-2987-3334

Благодарности. Работа выполнена при частичной финансовой поддержке гранта Российского научного фонда (проект № 17-78-30028) (сбор психологических данных и биологических образцов), мегагранта Правительства РФ (проект № 075-15-2021-595) (статистическая обработка и биоинформатический анализ данных), мегагранта Правительства Республики Башкортостан (генотипирование образцов).

Конфликт интересов. Авторы заявляют об отсутствии конфликта интересов.

Поступила в редакцию 14.05.2021. После доработки 25.08.2021. Принята к публикации 27.08.2021.