

doi 10.18699/vjgb-26-30

Особенности коннективности дефолтной сети мозга в зависимости от полиморфизма гена транспортера серотонина (5-HTTLPR)

А.В. Бочаров , А.Н. Савостьянов , С.С. Таможников , А.Е. Сапрыгин , Д.А. Лебедин ,
Е.А. Меркулова , Г.Г. Князев 

Научно-исследовательский институт нейронаук и медицины, Новосибирск, Россия

 bocharovav@neuronm.ru

Аннотация. Полиморфизм гена транспортера серотонина имеет большое значение в регуляции серотонинергической системы, влияющей на настроение и регуляцию эмоций и поведения. В исследовании была проведена запись 128-канальной электроэнцефалограммы и взяты образцы буккального эпителия у 53 добровольцев (32 женщины). Аллели *La*, *Lg* и *S* были определены методом полимеразной цепной реакции. Целью работы было изучение особенностей коннективности дефолтной сети мозга, измеренной с помощью электрофизиологических данных состояния покоя, в зависимости от полиморфизма гена транспортера серотонина. Локализация источников биоэлектрической активности коры мозга осуществлялась методом формирователя пучка. Сравнение групп носителей *LaLa* генотипа и носителей одного из аллелей *S* или *Lg* было выполнено с помощью Т-контраста показателей коннективности, рассчитанных между узлами дефолтной сети мозга и остальным мозгом. Обнаружено, что для носителей *S* или *Lg* аллеля характерна повышенная коннективность дефолтной сети мозга со зрительной ассоциативной корой и со структурами, образующими задний узел дефолтной сети мозга, а также повышенная коннективность заднего узла дефолтной сети мозга с правой парагиппокампальной извилиной, что может предрасполагать к возникновению и/или поддержанию навязчивых мыслей. У носителей *LaLa* генотипа по сравнению с носителями *S* или *Lg* аллеля была выше коннективность переднего узла дефолтной сети мозга с правой вентромедиальной лобной корой, с медиальной лобной извилиной и с задней поясной корой, являющейся структурой заднего узла дефолтной сети мозга. Также у носителей *LaLa* генотипа по сравнению с носителями *S* или *Lg* аллеля была выше коннективность заднего узла дефолтной сети мозга с кластером, охватывающим правую дорсолатеральную префронтальную кору. Можно предположить, что увеличение коннективности дефолтной сети мозга со структурами мозга (дорсолатеральная и вентромедиальная префронтальная кора), участвующими в процессах когнитивной регуляции, способствует регуляции процессов дефолтной сети мозга, связанных с автобиографическими воспоминаниями.

Ключевые слова: ЭЭГ; 5-HTTLPR; полиморфизм гена транспортера серотонина; дефолтная сеть мозга; дефолт-система мозга; коннективность; сети покоя

Для цитирования: Бочаров А.В., Савостьянов А.Н., Таможников С.С., Сапрыгин А.Е., Лебедин Д.А., Меркулова Е.А., Князев Г.Г. Особенности коннективности дефолтной сети мозга в зависимости от полиморфизма гена транспортера серотонина (5-HTTLPR). *Вавиловский журнал генетики и селекции*. 2026;30(2):267-273. doi 10.18699/vjgb-26-30

Финансирование. Работа выполнена за счет средств федерального бюджета на проведение фундаментальных научных исследований (тема № 126020316369-9, 2026–2028).

Features of connectivity of default mode network depending on polymorphism of serotonin transporter gene (5-HTTLPR)

A.V. Bocharov , A.N. Savostyanov , S.S. Tamozhnikov , A.E. Saprygin , D.A. Lebedkin ,
E.A. Merkulova , G.G. Knyazev 

Scientific Research Institute of Neurosciences and Medicine, Novosibirsk, Russia

 bocharovav@neuronm.ru

Abstract. Serotonin transporter gene polymorphism is important in the regulation of the serotonergic system that affects mood and the regulation of emotions and behavior. In this study, 128 channel electroencephalogram recordings were performed, and buccal epithelium samples were obtained from 53 volunteers (32 females). *La*, *Lg*, and *S* alleles were identified by polymerase chain reaction. The aim of the study was to investigate the connectivity of the default mode network, measured using resting state electrophysiologic data, depending on the serotonin transporter gene polymorphism. Localization of the sources of bioelectrical activity of the cerebral cortex was performed by the beamformer method. Comparisons of *LaLa* genotype carriers and *S* or *Lg* allele carriers were performed using T-contrast of connectivity indices calculated between the nodes of the default mode network and the rest of the brain. It was found that carriers of the *S* allele were characterized by increased connectivity of the default mode network with the visual association cortex and

with structures forming the posterior node of the default mode network, as well as increased connectivity of the posterior node of the default mode network with the right parahippocampal gyrus, and this pattern of connectivity may predispose to the onset and/or maintenance of intrusive thoughts. Whereas carriers of the *LaLa* genotype had higher connectivity of the anterior node of the default mode network with the right ventromedial prefrontal cortex, with the medial frontal gyrus, and with the posterior cingulate cortex, which is the structure of the posterior node of the default mode network, compared to carriers of the *S* or *Lg* allele. Also, carriers of the *LaLa* genotype had higher connectivity of the posterior node of the default mode network with the cluster involving the right dorsolateral prefrontal cortex compared to carriers of the *S* or *Lg* allele. It could be hypothesized that increased connectivity of the default mode network with brain structures (i. e., dorsolateral and ventromedial prefrontal cortex) involved in cognitive regulation processes may contribute to the regulation of the processes of the default mode network associated with autobiographical memory.

Keywords: EEG; 5-HTTLPR; serotonin transporter polymorphism; default mode network; resting-state networks; connectivity

For citation: Bocharov A.V., Savostyanov A.N., Tamozhnikov S.S., Saprygin A.E., Lebedkin D.A., Merkulova E.A., Knyazev G.G. Features of connectivity of default mode network depending on polymorphism of serotonin transporter gene (5-HTTLPR). *Vavilovskii Zhurnal Genetiki i Seleksii = Vavilov J Genet Breed.* 2026;30(2):267-273. doi 10.18699/vjgb-26-30

Введение

Многочисленные исследования, проведенные с использованием функциональной магнитно-резонансной томографии (фМРТ), в состоянии покоя обнаружили характерный паттерн активации структур головного мозга, образующих сеть. Эта сеть получила название «дефолтная сеть мозга» (ДСМ). Среди структур, входящих в ее состав, – медиальная префронтальная кора, задняя поясная кора, предклинье, медиальная, латеральная и нижняя теменные доли (Raichle et al., 2001). Показано, что при выполнении большинства внешне ориентированных задач, требующих концентрации внимания на внешних стимулах, ДСМ демонстрирует устойчивое снижение активности/коннективности. Однако в состоянии покоя, когда внимание не сосредоточено на внешнем мире, наблюдается увеличение активности/коннективности в структурах ДСМ (Raichle, 2015). Дальнейшие исследования значительно расширили понимание функций ДСМ. Так, были выявлены паттерны увеличения активности/коннективности ДСМ во время самореферентной обработки информации и извлечения автобиографических воспоминаний, при размышлениях о себе и об отношениях с близкими людьми, при планировании будущего и при переживании внутренних эмоциональных состояний (Raichle et al., 2001; Knyazev, 2013; Raichle, 2015; Buckner, DiNicola, 2019; Hutchinson-Wong et al., 2024; Si et al., 2025). Кроме того, обнаружено, что нарушения в работе ДСМ связаны с рядом психических расстройств (Hutchinson-Wong et al., 2024). Так, у людей с выраженностью симптомов депрессии и у пациентов с большим депрессивным расстройством (БДР) наблюдается увеличение в активности/коннективности ДСМ, что может быть связано с особенностями процессов саморефлексии и эмоциональной регуляции (Berman et al., 2011; Hamilton et al., 2011, 2013; Knyazev et al., 2016).

Внимание ученых привлекает изучение полиморфизма гена транспортера серотонина, который имеет большое значение в регуляции серотонинергической системы, влияющей на настроение, эмоциональную регуляцию и поведение (Cools et al., 2008). Транспортер серотонина (5-НТТ) выполняет важную функцию – обратный захват серотонина, тем самым контролируя уровень серотонина в синаптической щели и определяя интенсивность и продолжительность его действия. Полиморфизм гена 5-НТТ представляет собой ва-

рианцию в промоторной области гена и имеет два основных аллеля: длинный (*L*) и короткий (*S*). Различие в длине промоторной области влияет на эффективность транскрипции гена, т. е. на количество синтезируемого белка-транспортера. Аллель *S* ассоциируется со сниженной экспрессией гена 5-НТТ, что приводит к меньшему количеству транспортера серотонина в синапсе (Lesch et al., 1996). Длинный *L* аллель содержит *a/g* единичный нуклеотидный полиморфизм. Согласно (Hu et al., 2006), аллель *Lg* функционально схож с аллелем *S*. Генотип *La/La* классифицируется как *LL* (высокий уровень транскрипционной эффективности), генотипы *La/S* и *La/Lg* – как *LS* (промежуточный уровень транскрипционной эффективности), а генотипы *Lg/S*, *Lg/Lg* и *S/S* – как *SS* (низкий уровень транскрипционной эффективности) (Hu et al., 2006).

В исследованиях была установлена связь между полиморфизмом гена 5-НТТ и предрасположенностью к различным психическим расстройствам, включая БДР, посттравматическое стрессовое расстройство (ПТСР) и суицидальное поведение. Обнаружено, что люди, имеющие хотя бы один *S* аллель, характеризовались повышенной чувствительностью к стрессовым ситуациям и негативным эмоциям и при наличии неблагоприятных факторов у них в большей мере были выражены симптомы БДР (Caspi et al., 2003) и ПТСР (Koenen et al., 2009). Следует отметить, что в других работах не были подтверждены связи между психическими расстройствами и полиморфизмом гена 5-НТТ (Risch et al., 2009). Показано также, что носители *S* аллеля более склонны к проявлению импульсивного поведения (Walderhaug et al., 2010), имеют более высокую выраженность личностной черты «нейротизм», обратным полюсом которой является эмоциональная стабильность (Greenberg et al., 2000), а также обладают сниженной способностью к когнитивному контролю в задании стоп-сигнал (Landro et al., 2015).

фМРТ эксперименты установили, что носители *S* аллеля в ответ на негативные стимулы демонстрировали повышенную активацию миндалевидного тела – структуры мозга, ответственной за детекцию угроз и переживание эмоций страха и тревоги (Adolphs, 2008). Совместно с этим у носителей *S* аллеля наблюдалось снижение активности в вентромедиальной префронтальной коре – структуре мозга, отвечающей за процессы регуляции эмоций (Rao et

al., 2007). В другом исследовании, в котором участвовали 23 женщины, объем латеральной префронтальной коры – структуры мозга, которая принимает участие в регуляции эмоций и когнитивном контроле, был отрицательно связан с вниманием к эмоциональным стимулам (как негативным, так и позитивным) только у носителей *S* аллеля, но не обнаружено связей полиморфизма с объемом миндалевидного тела и медиальной префронтальной коры (Beevers et al., 2010). В исследовании детей и подростков с использованием метода функциональной коннективности была установлена более низкая коннективность заднего узла ДСМ с верхней медиальной префронтальной корой у носителей *SS* генотипа по сравнению с носителями *L* аллеля (Wiggins et al., 2012). А. Meyer-Lindenberg (2009) обнаружил, что показатели функциональной коннективности в мозге являются более надежными предикторами влияния полиморфизма гена 5-НТТ, чем просто показатели активности отдельных областей мозга. J. Wiggins с коллегами (2012) изучали с помощью фМРТ выраженность коннективности между передним и задним узлами ДСМ у детей и подростков и ее связь с возрастом в группах в зависимости от полиморфизма гена транспортера серотонина.

В нашей работе мы не ограничимся изучением коннективности между узлами ДСМ, а проанализируем связи ДСМ в пределах коры головного мозга в состоянии покоя в зависимости от полиморфизма гена транспортера серотонина у взрослых участников исследования. Целью исследования стало изучение особенностей коннективности ДСМ, измеренной на основе ЭЭГ данных в состоянии покоя, в зависимости от полиморфизма гена транспортера серотонина.

Материалы и методы

Участниками исследования были 53 добровольца (32 женщины и 21 мужчина) – правши с нормальным или скорректированным до нормы зрением (средний возраст 28 лет, стандартное отклонение = 10). Предварительно все участники заполнили анкету, в которой ответили на вопросы о состоянии своего психического и физического здоровья, о самочувствии и употреблении психоактивных веществ накануне исследования. Женщины дополнительно отвечали на вопросы о текущей фазе менструального цикла и приеме гормональных контрацептивов. Критерием исключения было наличие психических заболеваний, травм головы, употребление наркотических, психоактивных и гормональных веществ. Участники были проинформированы о методах исследования, после чего подписали информированное согласие на участие в эксперименте. Исследование было организовано в соответствии с этическими нормами, установленными Хельсинкской декларацией, и одобрено локальным биоэтическим комитетом НИИ нейронаук и медицины (Новосибирск).

Генотипирование. ДНК была выделена из клеток buccal epithelial с использованием набора для выделения «Биосилика» (Россия). Аллели *La*, *Lg* и *S* полиморфизма 5-НТТ определяли в образцах ДНК с помощью полимеразной цепной реакции с праймерами: 5'-gagggactg agctggacaaccac-3' и 5'-gcgttgccctctgaattgc-3' (Lesch et al.,

1996). Полученные продукты разделяли путем агарозно-гелевого электрофореза. Размеры аллелей *L* и *S* для гена 5-НТТ составили 529 и 489 п. н. Для выявления аллелей *La* и *Lg* проводили гидролиз продуктов амплификации в течение трех часов эндонуклеазой *MspI*. После этого размеры продуктов составили 340, 127 и 62 п. н. для аллеля *La* и 174, 166, 127 и 62 п. н. для аллеля *Lg*. Выборка включала 17 носителей *LL*, 28 *LS* и 8 *SS*.

Запись ЭЭГ осуществляли с использованием многоканального усилителя биопотенциалов Brain Products (Германия), который был оснащен шлемом, содержащим 128 электродов, один из электродов был применен для записи окулограммы. Электроды были расположены в соответствии с международной системой 10–5. Полоса пропускания была в диапазоне от 0.1 до 100 Гц, частота дискретизации составила 1000 Гц. Электрод Cz был задействован в качестве референта.

Анализ данных. Артефакты удаляли с помощью анализа независимых компонент под зрительным контролем. Согласно данным предыдущих исследований осцилляторных сетей покоя (Knyazev et al., 2016; Vocharov et al., 2021, 2022), анализ ограничился дельта частотным диапазоном. После удаления артефактов ЭЭГ данные были отфильтрованы в дельта частотном диапазоне (1–4 Гц) с использованием фильтра Butterworth и функции *filtfilt*. В качестве модели головы была выбрана модель граничных элементов (Fuchs et al., 2001). Кортикальная сетка содержала 5124 вершины и была создана с помощью шаблона, основанного на модели мозга Монреальского неврологического института (MNI). Локализация корковых источников биоэлектрической активности производилась методом формирователя пучка (*beamformer*) (Van Veen et al., 1997) посредством набора инструментов программы SPM-12 (<https://www.fil.ion.ucl.ac.uk/spm/>). Ковариационные матрицы для анализа рассчитывались на данных ЭЭГ состоянии покоя продолжительностью 5 мин. Была проведена коррекция «утечки сигнала», которая может возникать из-за недостаточного пространственного разрешения метода локализации источников, для этого использовали метод ортогонализации (Brookes et al., 2011; Hipp et al., 2012).

После ортогонализации применяли преобразование Гильберта и выделяли огибающую сигнала (*envelope*), представляющую собой кривую амплитуд колебаний сигнала во времени. Затем рассчитывали карты коннективности между временным рядом активности выбранных областей интереса (ОИ) и временными рядами активности остальных вокселей мозга. Выбор ОИ был основан на данных предыдущих исследований. Для ДСМ были выбраны медиальная префронтальная кора (–1, 49, –2), задняя поясная кора (–5, –53, 41) и левая (–45, –71, 35) и правая (45, –71, 35) латеральные теменные доли (Gusnard, Raichle, 2001).

К коэффициентам корреляции Пирсона между временной активностью ОИ и остальным мозгом было применено преобразование Фишера. Полученные карты коннективности были пространственно сглажены (FWHM 8 мм) и конвертированы в формат NIFTI. Статистический анализ

второго уровня проводили с использованием Т-контраста, что позволило выявлять различия между группами (носители *S* аллеля vs носители генотипа *LL*). Для оценки статистической значимости обнаруженных эффектов вводили двойной порог: на уровне вокселя ($p < 0.005$) и на уровне кластера (размер кластера больше 100 вокселей).

Результаты

Статистический анализ (Т-контраст) коннективности ДСМ в двух группах (носители *S* аллеля vs носители генотипа *LL*) был выполнен в программе SPM 12.

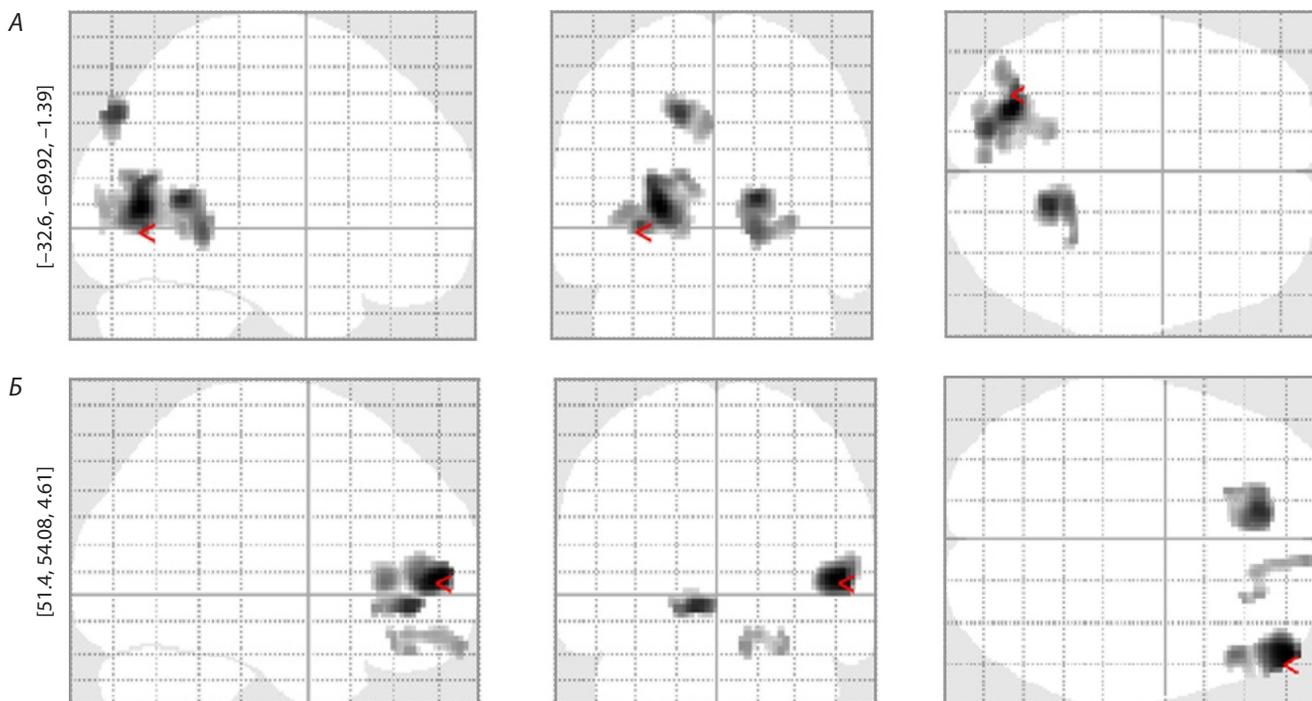
Результаты сравнения коннективности ДСМ у носителей *S* аллеля и носителей *LL* генотипа показаны на рисунке, А. Выявлено, что у носителей *S* аллеля по сравнению с носителями генотипа *LL* была больше коннективность ДСМ в левом полушарии с предклиньем (ОБ (область Бродманна) 19, $x = -17, y = -82, z = 41$, размер кластера = 166, $T = 3.10, p = 0.001$) и с кластером в левом полушарии, охватывающим заднюю поясную кору (ОБ 30, $x = -29, y = -70, z = 15$, размер кластера = 943, $T = 3.08, p = 0.001$), область клина (ОБ 30, $x = -25, y = -72, z = 7$, размер кластера = 943, $T = 3.32, p < 0.001$) и среднюю затылочную извилину (ОБ 19, $x = -29, y = -70, z = 15$, размер кластера = 943, $T = 3.05, p = 0.001$), и с кластером в правом полушарии, охватывающим заднюю поясную кору (ОБ 30, $x = 17, y = -54, z = 9$, размер кластера = 341, $T = 3.19, p = 0.001$) и парагиппокампальную извилину (ОБ 19, $x = 17, y = -46, z = -3$, размер кластера = 341, $T = 3.03, p = 0.001$) (см. рисунок, А).

Результаты Т-контраста коннективности ДСМ у носителей *LL* генотипа больше, чем у носителей *S* аллеля (см. рисунок, Б). У носителей *LL* генотипа была больше коннективность ДСМ с медиальной лобной извилиной (ОБ 10, $x = -11, y = 40, z = -7$, размер кластера = 251, $T = 2.97, p = 0.002$), с верхней лобной извилиной (ОБ 11, $x = 9, y = 62, z = -21$, размер кластера = 110, $T = 2.76, p = 0.003$) и с кластером, расположенным в правой дорсолатеральной префронтальной коре (ОБ 10, $x = 51, y = 54, z = 5$, размер кластера = 473, $T = 3.06, p = 0.001$) (см. рисунок, Б).

Согласно (Raichle, 2015), передний и задний узлы ДСМ могут иметь разное функциональное значение. Для того чтобы понять вклад переднего и заднего узлов ДСМ в выявленные эффекты, мы провели сравнения для переднего и заднего узлов ДСМ отдельно в группах носителей генотипа *LL* и носителей *S* аллеля.

Коннективность переднего узла ДСМ у носителей *S* аллеля была больше, чем у носителей *LL* генотипа. Сравнение не выявило статистически значимых эффектов. Тогда как у носителей *LL* генотипа по сравнению с носителями *S* аллеля была выше коннективность переднего узла ДСМ с задней поясной корой (ОБ 23, $x = 2, y = -44, z = 29$, размер кластера = 1800, $T = 3.77, p < 0.001$), с правой верхней лобной извилиной (ОБ 10, $x = 23, y = 60, z = -3$, размер кластера = 581, $T = 3.08, p = 0.001$) и медиальной лобной извилиной (ОБ 6, $x = -11, y = -12, z = 57$, размер кластера = 292, $T = 3.05, p = 0.001$).

У носителей *S* аллеля по сравнению с носителями *LL* генотипа была больше коннективность заднего узла



Результаты статистического анализа (Т-контраст) коннективности ДСМ между группой носителей *S* аллеля и группой носителей генотипа *LL*.

А – Т-контраст коннективность ДСМ у носителей *S* аллеля больше, чем коннективность ДСМ у носителей *LL* генотипа; Б – Т-контраст коннективность ДСМ у носителей *LL* генотипа больше, чем коннективность ДСМ у носителей *S* аллеля.

ДСМ с кластером в правом полушарии, охватывающим заднюю поясную кору (ОБ 30, $x = 17$, $y = -56$, $z = 9$, размер кластера = 249, $T = 2.95$, $p = 0.002$) и парагиппокампальную извилину (ОБ 19, $x = 19$, $y = -46$, $z = -5$, размер кластера = 249, $T = 2.79$, $p = 0.002$), и с кластером в левом полушарии, охватывающим заднюю поясную кору (ОБ 30, $x = -29$, $y = -70$, $z = 15$, размер кластера = 782, $T = 3.08$, $p = 0.001$) и область клина (ОБ 17, $x = -11$, $y = -76$, $z = 13$, размер кластера = 782, $T = 3.10$, $p = 0.002$).

У носителей *LL* генотипа по сравнению с носителями *S* аллеля была больше коннективность заднего узла ДСМ с кластером вокселей, охватывающим правую дорсолатеральную префронтальную кору (ОБ 46, $x = 43$, $y = 30$, $z = 17$, размер кластера = 234, $T = 2.77$, $p = 0.003$).

Обсуждение

В нашем исследовании у носителей *S* аллеля по сравнению с представителями генотипа *LL* был выявлен паттерн коннективности ДСМ с предклиньем, с задней поясной корой, а также с теменной и затылочной корой. Известно, что предклинье и задняя поясная кора входят в нейронный субстрат самосознания и образуют задний узел ДСМ (Raichle et al., 2001; Utevsky et al., 2014). Неоднократно было показано, что ДСМ сопряжена с внутренне направленными мыслительными процессами и повышает свою активность во время самореферентной обработки, автобиографических воспоминаний, размышлений о будущем и построении планов (Knyazev, 2013; Menon, D'Esposito, 2022). Согласно (Raichle, 2015), существует функциональное разделение переднего и заднего узлов ДСМ. Задний узел ДСМ преимущественно связан с процессами воспоминаний о прошлых событиях (Raichle, 2015). Также в исследованиях было показано, что совместная активация задней поясной коры и предклинья наблюдалась во время извлечения из памяти и переживания травматических событий у пациентов с ПТСР (Ramage et al., 2013; Thome et al., 2020). А в условиях регуляции эмоций, по сравнению с пассивным наблюдением за эмоциональными стимулами, у пациентов с ПТСР и у группы здоровых испытуемых наблюдалось снижение активации задней поясной коры и предклинья (Nicholson et al., 2022).

Интересно, что для носителей *S* аллеля, помимо увеличенной коннективности ДСМ с предклиньем и с задней поясной корой, было характерно увеличение коннективности с теменной и затылочной корой, входящими в состав зрительной ассоциативной коры. Выявлено, что толщина зрительной ассоциативной коры коррелирует с выраженностью депрессии и тревоги (Peterson et al., 2009). Также было показано, что зрительная ассоциативная кора участвует в процессах руминации (Cooney et al., 2010).

У носителей *S* аллеля по сравнению с носителями генотипа *LL* обнаружено увеличение коннективности ДСМ с правой парагиппокампальной извилиной, являющейся частью височной коры. Известно, что ДСМ ассоциирована с интроспективной мыслительной деятельностью, а височная кора и парагиппокампальная извилина участвуют в процессах извлечения информации из памяти (Buckner, DiNicola, 2019). В более ранней работе мы выявили по-

ложительную корреляцию выраженности симптомов депрессии с паттерном коннективности ДСМ с правой височной корой (Bocharov et al., 2021). Позднее нам удалось обнаружить, что увеличение такого паттерна коннективности коррелировало с выраженностью навязчивых мыслей – руминаций и предпочтением неадаптивной стратегии регуляции эмоций – подавления мыслей (Bocharov et al., 2022). Надо отметить, что в исследовании (Rassin, 2003) было выявлено, что при использовании такой стратегии стремление подавить навязчивые мысли парадоксальным образом приводит к их усилению. В исследованиях показано, что носители *S* аллеля в большей степени подвержены развитию БДР и имеют трудности в регуляции эмоционального состояния (Caspi et al., 2003; Walderhaug et al., 2010). Можно предположить, что выявленный паттерн, выражающийся в более высокой коннективности ДСМ с задним узлом ДСМ, задней ассоциативной корой и правой височной корой (парагиппокампальная извилина), характерный для носителей *S* аллеля, может быть связан и/или предрасполагает к возникновению навязчивых мыслей и может лежать в основе предрасположенности к возникновению и поддержанию симптомов депрессии.

В отличие от носителей *S* аллеля, у которых была обнаружена повышенная коннективность заднего узла ДСМ, у носителей *LL* генотипа была выше коннективность ДСМ в переднем узле: с медиальной лобной извилиной и с верхней лобной извилиной, являющейся частью вентромедиальной лобной коры. Структуры переднего узла ДСМ могут иметь разное функциональное значение (Raichle, 2015): так, дорсомедиальная префронтальная кора принимает участие в процессах самореференции, а вентромедиальная часть лобной коры участвует в процессах социального поведения, мотивации, настроения и эмоциональной обработки. В исследовании (Rao et al., 2007) была обнаружена сниженная активация вентромедиальной лобной коры и повышенная активация миндалевидного тела в ответ на негативные стимулы у носителей *S* аллеля по сравнению с носителями генотипа *LL*. Считается, что дисфункция вентромедиальной лобной коры играет ключевую роль в патогенезе аффективных и тревожных расстройств. Вероятно, недостаточная активность вентромедиальной лобной коры может приводить к нарушению ингибирования активности миндалевидного тела и, как следствие, к патологически повышенному уровню негативного аффекта (Motzkin et al., 2015).

Отметим, что для носителей *LL* генотипа было характерно увеличение коннективности переднего узла ДСМ с задней поясной корой, входящей в состав заднего узла ДСМ, т.е. была повышена коннективность между передним и задним узлами ДСМ. В некоторой степени этот результат согласуется с данными работы (Cha et al., 2018). Авторы обнаружили, что у носителей генотипов с низкой транскрипционной эффективностью понижена коннективность между верхней лобной извилиной, входящей в состав переднего узла ДСМ, и задним узлом ДСМ. Снижение коннективности между этими структурами опосредовало повышенную импульсивность у носителей *SS* генотипа (Cha et al., 2018).

Кроме того, в нашем исследовании было выявлено, что для носителей *LL* генотипа характерно увеличение коннективности заднего узла ДСМ, участвующего в процессах автобиографической памяти, с правой дорсолатеральной префронтальной корой, ответственной за когнитивный контроль и регулирующие функции (Scult et al., 2017). Так, в работах было показано, что правая дорсолатеральная префронтальная кора часто используется как целевая область для применения транскраниальной магнитной стимуляции (ТМС) при лечении ПТСР, обсессивно-компульсивного расстройства и зависимостей. В эксперименте, проведенном B.D. Greenberg, U. Ziemann (1998), воздействие с помощью ТМС на область правой дорсолатеральной префронтальной коры у пациентов с обсессивно-компульсивным расстройством способствовало снижению компульсивных симптомов и улучшению настроения. Н. Кober с коллегами (2010) выявили, что у курильщиков снижение тяги к курению связано с повышением активности дорсолатеральной префронтальной коры. В исследовании (Cohen et al., 2004) продемонстрированы эффективность ТМС в снижении симптомов ПТСР и значимость этой области мозга в регуляции стресса и эмоциональных реакций. Согласно данным (Wu et al., 2020), стимуляция правой дорсолатеральной префронтальной коры мозга может улучшить способности человека к саморегуляции, особенно в контексте управления своими желаниями и влечениями, а также при регуляции негативных эмоций. Можно предположить, что у носителей *LL* генотипа, которые, как известно, более устойчивы к стрессу и развитию депрессии (Caspi et al., 2003; Koenen et al., 2009) и проявлению импульсивного поведения (Walderhaug et al., 2010), увеличение коннективности ДСМ со структурами головного мозга, участвующими в процессах когнитивной регуляции (дорсолатеральная и вентромедиальная префронтальная кора), может способствовать более эффективной регуляции процессов ДСМ, связанных с автобиографическими воспоминаниями.

Заключение

Выявленные особенности коннективности ДСМ в состоянии покоя у носителей *LL* генотипа и носителей *S* аллеля вносят вклад в понимание связей полиморфизма гена транспортера серотонина с предрасположенностью к аффективным расстройствам. У носителей *S* аллеля по сравнению с носителями *LL* генотипа был выявлен паттерн более высокой коннективности заднего узла ДСМ, участвующего в процессах автобиографической памяти, с предклиньем, задней поясной и зрительной ассоциативной корой, а также с правой парагиппокампальной извилиной, что может предрасполагать к возникновению и поддержанию навязчивых мыслей. Тогда как у носителей *LL* генотипа была выше коннективность ДСМ в переднем узле ДСМ: с медиальной лобной извилиной, вентромедиальной лобной корой и задней поясной извилиной, входящей в состав заднего узла ДСМ. Также у носителей *LL* генотипа по сравнению с носителями *S* аллеля в состоянии покоя была выше коннективность заднего узла ДСМ с кластером, охватывающим правую дорсолатеральную кору. Можно

предположить, что увеличение коннективности ДСМ со структурами головного мозга, участвующими в процессах когнитивной регуляции (дорсолатеральная и вентромедиальная префронтальная кора), может способствовать регуляции процессов ДСМ, связанных с автобиографическими воспоминаниями.

Список литературы / References

- Adolphs R. Fear, faces, and the human amygdala. *Curr Opin Neurobiol.* 2008;18:166-172. doi 10.1016/j.conb.2008.06.006
- Beevers C.G., Pacheco J., Clasen P., McGeary J.E., Schnyer D. Prefrontal morphology, 5-HTTLPR polymorphism and biased attention for emotional stimuli. *Genes Brain Behav.* 2010;9(2):224-233. doi 10.1111/j.1601-183X.2009.00550.x
- Berman M.G., Peltier S., Nee D.E., Kross E., Deldin P.J., Jonides J. Depression, rumination and the default network. *Soc Cogn Affect Neurosci.* 2011;6:548-555. doi 10.1093/scan/nsq080
- Bocharov A.V., Knyazev G.G., Savostyanov A.N., Saprygin A.E., Proshina E.A., Tamozhnikov S.S. Relationship of depression, anxiety and rumination scores with EEG connectivity of resting state networks. *Hum Physiol.* 2021;47(2):123-127. doi 10.1134/S0362119721010023
- Bocharov A.V., Savostyanov A.N., Tamozhnikov S.S., Proshina E.A., Knyazev G.G. The association between emotion regulation strategy and oscillation balance of resting state networks. *Hum Physiol.* 2022;48(1):30-36. doi 10.1134/S0362119722010030
- Brookes M.J., Woolric M., Luckhoo H., Price D., Hale J.R., Stephenson M.C., Barnes G.R., Smith S.M., Morris P.G. Investigating the electrophysiological basis of resting state networks using magnetoencephalography. *Proc Natl Acad Sci USA.* 2011;108(40):16783-16788. doi 10.1073/pnas.111268510
- Buckner R.L., DiNicola L.M. The brain's default network: updated anatomy, physiology and evolving insights. *Nat Rev Neurosci.* 2019;20(10):593-608. doi 10.1038/s41583-019-0212-7
- Caspi A., Sugden K., Moffitt T.E., Taylor A., Craig I.W., Harrington H., McClay J., Mill J., Martin J., Braithwaite A., Poulton R. Influence of life stress on depression: moderation by a polymorphism in the 5-HTT gene. *Science.* 2003;301(5631):386-389. doi 10.1126/science.10839
- Cha J., Guffanti G., Gingrich J., Talat A., Wickramaratne P., Weissman M., Posner J. Effects of serotonin transporter gene variation on impulsivity mediated by default mode network: a family study of depression. *Cerebral Cortex.* 2018;28(6):1911-1921. doi 10.1093/cercor/bhx097
- Cohen H., Kaplan Z., Kotler M., Kouperman I., Moisa R., Grisaru N. Repetitive transcranial magnetic stimulation of the right dorsolateral prefrontal cortex in posttraumatic stress disorder: a double-blind, placebo-controlled study. *Am J Psychiatry.* 2004;161(3):515-524. doi 10.1176/appi.ajp.161.3.515
- Cools R., Roberts A.C., Robbins T.W. Serotonergic regulation of emotional and behavioural control processes. *Trends Cogn Sci.* 2008; 12:31-40. doi 10.1016/j.tics.2007.10.011
- Cooney R.E., Joormann J., Eugène F., Dennis E.L., Gotlib I.H. Neural correlates of rumination in depression. *Cogn Affect Behav Neurosci.* 2010;10(4):470-478. doi 10.3758/CABN.10.4.470
- Fuchs M., Wagner M., Kastner J. Boundary element method volume conductor models for EEG source reconstruction. *Clin Neurophysiol.* 2001;112:1400-1407. doi 10.1016/S1388-2457(01)00589-2
- Greenberg B.D., Ziemann U. Decreased neuronal inhibition in cerebral cortex in obsessive-compulsive disorder on transcranial magnetic stimulation. *Lancet.* 1998;352(9131):881-882. doi 10.1016/S0140-6736(05)60009-8
- Greenberg B.D., Li Q., Lucas F.R., Hu S., Sirota L.A., Benjamin J., Murphy D.L. Association between the serotonin transporter promoter polymorphism and personality traits in a primarily female population sample. *Am J Med Genet.* 2000;96:202-216. doi 10.1002/(SICI)1096-8628(20000403)96:2<202::AID-AJMG16>3.0.CO;2-J

- Gusnard D.A., Raichle M.E. Searching for a baseline: functional imaging and the resting human brain. *Nat Rev Neurosci.* 2001;2(10):685-694. doi 10.1038/35094500
- Hamilton J.P., Furman D.J., Chang C., Thomason M.E., Dennis E., Gotlib I.H. Default-mode and task-positive network activity in major depressive disorder: implications for adaptive and maladaptive rumination. *Biol Psychiatry.* 2011;70(4):327-333. doi 10.1016/j.biopsych.2011.02.003
- Hamilton J.P., Chen M.C., Gotlib I.H. Neural systems approaches to understanding major depressive disorder: an intrinsic functional organization perspective. *Neurobiol Dis.* 2013;52:4-11. doi 10.1016/j.nbd.2012.01.015
- Hipp J.F., Hawellek D.J., Corbetta M., Siegel M., Engel A.K. Large-scale cortical correlation structure of spontaneous oscillatory activity. *Nat Neurosci.* 2012;15(6):884-890. doi 10.1038/nn.3101
- Hu X.Z., Lipsky R.H., Zhu G., Akhtar L.A., Taubman J., Greenberg B.D., Xu K., Arnold P.D., Richter M.A., Kennedy J.L., Murphy D.L., Goldman D. Serotonin transporter promoter gain-of-function genotypes are linked to obsessive-compulsive disorder. *Am J Hum Genet.* 2006;78:815-826. doi 10.1086/503850
- Hutchinson-Wong N., Glue P., Adhia D., de Ridder D. How does depressive cognition develop? A state-dependent network model of predictive processing. *Psychol Rev.* 2025;132(2):442-469. doi 10.1037/rev0000512. Epub 2024 Nov 14. PMID: 39541510.
- Knyazev G.G. EEG correlates of self-referential processing. *Front Hum Neurosci.* 2013;7:264. doi 10.3389/fnhum.2013.00264
- Knyazev G.G., Savostyanov A.N., Bocharov A.V., Tamozhnikov S.S., Saprygin A.E. Task-positive and task-negative networks and their relation to depression: EEG beamformer analysis. *Behav Brain Res.* 2016;306:160-169. doi 10.1016/j.bbr.2016.03.033
- Kober H., Kross E.F., Mischel W., Hart C.L., Ochsner K.N. Regulation of craving by cognitive strategies in cigarette smokers. *Drug Alcohol Depend.* 2010;106(1):52-55. doi 10.1016/j.drugalcdep.2009.07.017
- Koenen K.C., Aiello A.E., Bakshis E., Amstadter A.B., Ruggiero K.J., Acierno R., Galea S. Modification of the association between serotonin transporter genotype and risk of posttraumatic stress disorder in adults by county-level social environment. *Am J Epidemiol.* 2009;169(6):704-711. doi 10.1093/aje/kwn397
- Landro N.I., Jonassen R., Clark L., Haug K.F., Aker M., Bo R., Berg J.P., Neumeister A., Stiles T.C. Serotonin transporter polymorphisms predict response inhibition in healthy volunteers. *Neurosci Lett.* 2015;584:109-112. doi 10.1016/j.neulet.2014.10.006
- Lesch K.P., Bengel D., Heils A., Sabol S.Z., Greenberg B.D., Petri S., Murphy D.L. Association of anxiety-related traits with a polymorphism in the serotonin transporter gene regulatory region. *Science.* 1996;274(5292):1527-1531. doi 10.1126/science.274.5292.1527
- Menon V., D'Esposito M. The role of PFC networks in cognitive control and executive function. *Neuropsychopharmacol.* 2022;47(1):90-103. doi 10.1038/s41386-021-01152-w
- Meyer-Lindenberg A. Neural connectivity as an intermediate phenotype: brain networks under genetic control. *Hum Brain Mapp.* 2009;30(7):1938-1946. doi 10.1002/hbm.20639
- Motzkin J.C., Philippi C.L., Wolf R.C., Baskaya M.K., Koenigs M. Ventromedial prefrontal cortex is critical for the regulation of amygdala activity in humans. *Biol Psychiatry.* 2015;77(3):276-284. doi 10.1016/j.biopsych.2014.02.014
- Nicholson A.A., Rabellino D., Densmore M., Frewen P.A., Steyrl D., Scharnowski F., Theberge J., Neufeld R.W.J., Schmahl C., Jetly R., Lanius R.A. Differential mechanisms of posterior cingulate cortex downregulation and symptom decreases in posttraumatic stress disorder and healthy individuals using real-time fMRI neurofeedback. *Brain Behav.* 2022;12(1):e2441. doi 10.1002/brb3.2441
- Peterson B.S., Warner V., Bansal R., Zhu H., Hao X., Liu J., Weissman M.M. Cortical thinning in persons at increased familial risk for major depression. *Proc Natl Acad Sci USA.* 2009;106(15):6273-6278. doi 10.1073/pnas.0805311106
- Raichle M.E. The brain's default mode network. *Annu Rev Neurosci.* 2015;38:433-447. doi 10.1146/annurev-neuro-071013-014030
- Raichle M.E., MacLeod A.M., Snyder A.Z., Powers W.J., Gusnard D.A., Shulman G.L. A default mode of brain function. *Proc Natl Acad Sci USA.* 2001;98(2):676-682. doi 10.1073/pnas.98.2.676
- Ramage A.E., Laird A.R., Eickhoff S.B., Acheson A., Peterson A.L., Williamson D.E., Telch M.J., Fox P.T. A coordinate-based meta-analytic model of trauma processing in posttraumatic stress disorder. *Hum Brain Mapp.* 2013;34(12):3392-3399. doi 10.1002/hbm.22155
- Rao H.Y., Gillihan S.J., Wang J.J., Korczykowski M., Sankoorikal G.M.V., Kaercher K.A., Brodtkin E.S., Detre J.A., Farah M.J. Genetic variation in serotonin transporter alters resting brain function in healthy individuals. *Biol Psychiatry.* 2007;62(6):600-606. doi 10.1016/j.biopsych.2006.11.028
- Rassin E. The white bear suppression inventory (WBSI) focuses on failing suppression attempts. *Eur J Pers.* 2003;17(4):285-298. doi 10.1002/per.478
- Risch N., Herrell R., Lehner T., Liang K.Y., Eaves L., Hoh J., Griem A., Kovacs M., Jurg J., Merikangas K.R. Interaction between the serotonin transporter gene (5-HTTLPR), stressful life events, and risk of depression: a meta-analysis. *Jama.* 2009;301(23):2462-2471. doi 10.1001/jama.2009.878
- Scult M.A., Knodt A.R., Swartz J.R., Brigidi B.D., Hariri A.R. Thinking and feeling: individual differences in habitual emotion regulation and stress-related mood are associated with prefrontal executive control. *Clin Psychol Sci.* 2017;5(1):150-157. doi 10.1177/2167702616654688
- Si Q., Tian J., Savostyanov V.A., Lebedkin D.A., Bocharov A.V., Savostyanov A.N. Comparison of brain activity indexes in the Chinese and Russian students under recognition of self- and other-related information. *Vavilovskii Zhurnal Genetiki i Selekcii = Vavilov J Genet Breed.* 2025;28(8):982-992. doi 10.18699/vjgb-24-105
- Thome J., Terpou B.A., McKinnon M.C., Lanius R.A. The neural correlates of trauma-related autobiographical memory in posttraumatic stress disorder: a meta-analysis. *Depress Anxiety.* 2020;37(4):321-345. doi 10.1002/da.22977
- Utevsky A.V., Smith D.V., Huettel S.A. Precuneus is a functional core of the default-mode network. *J Neurosci.* 2014;34(3):932-940. doi 10.1523/JNEUROSCI.4227-13.2014
- Van Veen B.D., van Drongelen W., Yuchtman M., Suzuki A. Localization of brain electrical activity via linearly constrained minimum variance spatial filtering. *IEEE Trans Biomed Eng.* 1997;44:867-880. doi 10.1109/10.623056
- Walderhaug E., Herman A.I., Magnusson A., Morgan M.J., Landro N.I. The short (S) allele of the serotonin transporter polymorphism and acute tryptophan depletion both increase impulsivity in men. *Neurosci Lett.* 2010;473:208-211. doi 10.1016/j.neulet.2010.02.048
- Wiggins J.L., Bedoyan J.K., Peltier S.J., Ashinoff S., Carrasco M., Weng S.J., Welsh R.C., Martin D.M., Monk C.S. The impact of serotonin transporter (5-HTTLPR) genotype on the development of resting-state functional connectivity in children and adolescents: a preliminary report. *Neuroimage.* 2012;59(3):2760-2770. doi 10.1016/j.neuroimage.2011.10.030
- Wu L.L., Potenza M.N., Zhou N., Kober H., Shi X.H., Yip S.W., Xu J., Zhu L., Wang R., Liu G., Zhang J.T. A role for the right dorsolateral prefrontal cortex in enhancing regulation of both craving and negative emotions in internet gaming disorder: a randomized trial. *Eur Neuropsychopharmacol.* 2020;36:29-37. doi 10.1016/j.euroneuro.2020.04.003

Конфликт интересов. Авторы заявляют об отсутствии конфликта интересов.

Поступила в редакцию 21.02.2025. После доработки 17.04.2025. Принята к публикации 21.04.2025.