

Лонгитюдные генетические исследования когнитивных характеристик

Р.Н. Мустафин¹✉, А.В. Казанцева², Р.Ф. Еникеева², С.Б. Малых^{3,4}, Э.К. Хуснутдинова^{2,4}

¹ Башкирский государственный медицинский университет, Уфа, Россия

² Институт биохимии и генетики – обособленное структурное подразделение Уфимского федерального исследовательского центра Российской академии наук, Уфа, Россия

³ Психологический институт Российской академии образования, Москва, Россия

⁴ Московский государственный университет им. М.В. Ломоносова, Москва, Россия

✉ e-mail: ruji79@mail.ru

Аннотация. Рассмотрена роль лонгитюдных исследований когнитивных характеристик в определении причин, влияющих на познание, с целью возможной их коррекции для улучшения познавательных навыков. В данных исследованиях показано, что на развитие когнитивных функций влияют такие средовые факторы, как качество нутриентов, стресс во время гестации и характер социального окружения. Выявлены специфические эпигенетические изменения, выступающие в качестве посредников между генотипом и средой в реализации когнитивных функций. В связи с важным значением эпигенома перспективна разработка методов терапии когнитивных расстройств с использованием агентов, влияющих на метилирование и модификации гистонов. Развивающимся направлением в этой области является изучение некодирующих РНК, которые способны модифицировать эпигенетические факторы. За последние годы проведены широкомасштабные метаанализы результатов исследовательской роли генетических ассоциаций с различными когнитивными характеристиками. Показано значение активно экспрессирующихся в головном мозге генов, таких как *BDNF*, *COMT*, *CADM2*, *CYP2D6*, *APBA1*, *CHRNA7*, *PDE1C*, *PDE4B*, *PDE4D*. С физиологическим познанием оказались ассоциированы гены, вовлеченные в развитие психических заболеваний (*MEF2C*, *CYP2D6*, *FAM109B*, *SEPT3*, *NAGA*, *TCF20*, *NDUFA6*). В развитии психических заболеваний с когнитивным дефицитом вовлечены гены, участвующие в метилировании ДНК (*DNMT1*, *DNMT3B*, *FTO*), модификации гистонов (*CREBBP*, *CUL4B*, *EHMT1*, *EP300*, *EZH2*, *HLCS*, *HUWE1*, *KAT6B*, *KMT2A*, *KMT2D*, *KMT2C*, *NSD1*, *WHSC1*, *UBE2A*) и моделировании хроматина (*ACTB*, *ARID1A*, *ARID1B*, *ATRX*, *CHD2*, *CHD7*, *CHD8*, *SMARCA2*, *SMARCA4*, *SMARCB1*, *SMARCE1*, *SRCAP*, *SS18L1*), которые имеют значение в регуляции когнитивных функций у здоровых людей. Приведены данные, позволяющие предположить, что трансгенерационное наследование когнитивных характеристик связано с некодирующими РНК, а также со способностью мобильных элементов, инсертированных в межгенные области, влиять на регуляцию функционирующих в головном мозге генов за счет процессинга транскриптов транспозонов в некодирующие РНК. Особенности состава, количества и распределения в геноме мобильных элементов, которые не изменяют нуклеотидные последовательности белок-кодирующих генов, но влияют на их экспрессию, могут передаваться из поколения в поколение.

Ключевые слова: головной мозг; когнитивные характеристики; лонгитюдные исследования; транспозоны.

Для цитирования: Мустафин Р.Н., Казанцева А.В., Еникеева Р.Ф., Малых С.Б., Хуснутдинова Э.К. Лонгитюдные генетические исследования когнитивных характеристик. Вавиловский журнал генетики и селекции. 2020;24(1):87-95. DOI 10.18699/VJ20.599

Longitudinal genetic studies of cognitive characteristics

R.N. Mustafin¹✉, A.V. Kazantseva², R.F. Enikeeva², S.B. Malykh^{3,4}, E.K. Khusnutdinova^{2,4}

¹ Bashkir State Medical University, Ufa, Russia

² Institute of Biochemistry and Genetics – Subdivision of the Ufa Federal Research Centre of the Russian Academy of Sciences, Ufa, Russia

³ Psychological Institute of the Russian Academy of Education, Moscow, Russia

⁴ M.V. Lomonosov Moscow State University, Laboratory of psychology of professions and conflicts, Moscow, Russia

✉ e-mail: ruji79@mail.ru

Abstract. The present review describes longitudinal studies of cognitive traits and functions determining the causes of their variations and their possible correction to prevent cognitive impairment. The present study reviews the involvement of such environmental factors as nutrition, prenatal maternal stress, social isolation and others in cognitive functioning. The role of epigenetic factors in the implementation of environmental effects in cognitive characteristics is revealed. Considering the epigenome significance, several studies were focused on the design of substances affecting methylation and histone modification, which can be used for the treatment of cognitive disorders. The appropriate correction of epigenetic factors related to environmental differences in cognitive abilities requires to determine the mechanisms of chromatin modifications and variations in DNA methylation. Transposons representing stress-sensitive DNA elements appeared to mediate the environmental influence on epigenetic modifications. They can explain the mechanism of transgenerational transfer of information on cognitive abilities. Recently, large-scale meta-analyses

based on the results of studies, which identified genetic associations with various cognitive traits, were carried out. As a result, the role of genes actively expressed in the brain, such as *BDNF*, *COMT*, *CADM2*, *CYP2D6*, *APBA1*, *CHRNA7*, *PDE1C*, *PDE4B*, and *PDE4D* in cognitive abilities was revealed. The association between cognitive functioning and genes, which have been previously involved in developing psychiatric disorders (*MEF2C*, *CYP2D6*, *FAM109B*, *SEPT3*, *NAGA*, *TCF20*, *NDUFA6* genes), was revealed, thus indicating the role of the similar mechanisms of genetic and neural networks in both normal cognition and cognitive impairment. An important role in both processes belongs to common epigenetic factors. The genes involved in DNA methylation (*DNMT1*, *DNMT3B*, and *FTO*), histone modifications (*CREBBP*, *CUL4B*, *EHMT1*, *EP300*, *EZH2*, *HLCS*, *HUWE1*, *KAT6B*, *KMT2A*, *KMT2D*, *KMT2C*, *NSD1*, *WHSC1*, and *UBE2A*) and chromatin remodeling (*ACTB*, *ARID1A*, *ARID1B*, *ATRX*, *CHD2*, *CHD7*, *CHD8*, *SMARCA2*, *SMARCA4*, *SMARCB1*, *SMARCE1*, *SRCAP*, and *SS18L1*) are associated with increased risk of psychiatric diseases with cognitive deficiency together with normal cognitive functioning. The data on the correlation between transgenerational epigenetic inheritance of cognitive abilities and the insert of transposable elements in intergenic regions is discussed. Transposons regulate genes functioning in the brain due to the processing of their transcripts into non-coding RNAs. The content, quantity and arrangement of transposable elements in human genome, which do not affect changes in nucleotide sequences of protein encoding genes, but affect their expression, can be transmitted to the next generation.

Key words: brain; cognitive functions; longitudinal studies; transposable elements.

For citation: 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 Seleksii* = Vavilov Journal of Genetics and Breeding. 2020;24(1): 87-95. DOI 10.18699/VJ20.599

Стабильность и изменчивость когнитивных функций в онтогенезе

В последнее время наряду с высокоинформативными молекулярно-биологическими методами исследования, позволяющими выявлять специфические локусы и гены, вовлеченные в формирование когнитивных функций (КФ) на полногеномном уровне, особый интерес приобрели работы по обнаружению генетических детерминант в свете лонгитюдного концепта. Лонгитюдные исследования (ЛИ) позволяют получить конкретные объективные данные в динамике, а также оценить вклад генетических и средовых факторов в изменения когнитивных характеристик (КХ) в онтогенезе человека. КХ включают в себя восприятие информации (гнозис), речь, интеллект, память, внимание и праксис (двигательные навыки) (Medaglia et al., 2015), способность к пространственному восприятию, словарный запас, скорость обработки информации и исполнительную функцию. Для их измерения используют специфические когнитивные тесты в сочетании с мультивариативным генетическим анализом, совокупность которых обладает большой надежностью (Plomin, Deary, 2015).

Согласно результатам метаанализов ЛИ, в развитии КХ важную роль играют генетические факторы (Bergen et al., 2007; Haworth et al., 2010; Franić et al., 2015), влияние среды (Wong et al., 2010) и возраста (Briley, Tucker-Drob, 2013; Tucker-Drob, Briley, 2014). Известно, что средний уровень КХ меняется при развитии индивида, значительно повышаясь от младенчества до подросткового периода и постепенно снижаясь в зрелом возрасте (Tucker-Drob, Briley, 2014). Одним из первых сообщений о резком увеличении лонгитюдной стабильности КХ от младенчества до подросткового возраста была статья N. Bayley (1949). Данная работа продемонстрировала большую изменчивость уровня общего интеллекта в раннем детстве, который достигал относительной стабильности к школьному возрасту (Bayley, 1949). Подтверждением полученных данных стал результат последующего метаанализа, основанного на лонгитюдных исследованиях КХ с использованием объективных когнитивных тестов (Tucker-Drob, Briley, 2014). Исследовались такие КХ и методы, как общий интеллект, активный словарный запас, вербальные и невербальные

способности (в том числе IQ), избирательное и постоянное внимание, рабочая и локационная память, визуальная внимательность, подстановка цифровых символов, тесты на вращение, синонимы, разрядность цифр, имена и лица, цифровые символы и рисунки. Результаты, полученные на 15 независимых лонгитюдных выборках, свидетельствовали о том, что корреляции вклада генетического компонента и общей среды с уровнем КХ с течением времени были низкими и умеренными в раннем детстве и резко возрастали в процессе индивидуального развития ребенка, достигая высокого уровня к подростковому возрасту и сохраняя его до поздней зрелости. Корреляции с течением времени для компонентов индивидуальной среды были низкими в детстве и постепенно увеличивались до умеренных у взрослых. Причем возрастающая фенотипическая стабильность КХ с течением развития ребенка была почти полностью опосредована генетическими факторами (Tucker-Drob, Briley, 2014).

Характерен широкий диапазон популяционной и онтогенетической изменчивости различных КХ. Коэффициент генетической корреляции для разных КХ составляет в среднем 0.6, фенотипической корреляции – 0.3. Наибольшей степенью наследуемости отличается общий интеллект (фактор “g”): от 40 % в детском возрасте до 80 % у взрослых. Для измерения этих параметров использовались тесты Scholastic Assessment Test и American College Test (Zabaneh et al., 2018). Для каждой КХ характерны специфические особенности изменения при индивидуальном развитии, а также различный вклад средового и генетического компонентов. Например, для математических способностей (измерялось умение читать и изучать математику при помощи комбинации сетевых тестов) вклад общей среды составил 0.21, коэффициент наследуемости – 0.51, тогда как для способности к чтению данные показатели составили 0.14 и 0.66 соответственно (измерялись с помощью теста на эффективность чтения (TOWRE) – одного из четырех тестов из анализа TEDS) (Davis et al., 2014).

Среди всех КХ наибольшее значение придается исследованию интеллекта в клинически значимых изменениях, поскольку для его оценки используют объективные

тесты с определением стандартных показателей IQ. Так, при IQ < 50 диагностируется тяжелая интеллектуальная недостаточность (ID – intellectual disability), поражающая 0.4 % популяции (около половины из них связаны с хромосомными и моногенными болезнями) (Kleefstra et al., 2014). Ассортативные скрещивания накапливают генетическую дисперсию в популяции в каждом поколении, способствуя аддитивной генетической дисперсии интеллекта. В отличие от психических расстройств, интеллект нормально распределяется с позитивным результатом исключительной характеристики, что является моделью для «позитивной генетики» (Plomin, Deary, 2015). Наследуемость интеллекта значительно варьирует в зависимости от изучаемой популяции. Например, оценки наследуемости IQ в близнецовых исследованиях, проведенных в СССР, оказывались выше, чем сопоставимые оценки, полученные в США. Данные особенности объясняются сравнительно одинаковыми условиями проживания людей в СССР. Наследуемость варьирует и в зависимости от социально-экономического статуса: значительно выше в семьях с более высоким его уровнем. Считается также, что социальные различия разных рас обуславливают различия в IQ, хотя «черно-белые» различия в IQ в США составляют всего 1 стандартное отклонение (15 пунктов IQ) (Sternberg, 2012).

Молекулярно-генетические исследования используются для оценки онтогенетической изменчивости КХ. Так, в 2007 г. был проведен метаанализ шести ЛИ роли наследственных факторов в развитии когнитивных способностей с двумя и более временными интервалами для минимизации вариативности по возрасту. В результате выявлен возрастающий вклад наследуемости от 13 (55 %) до 25 (70 %) лет, что свидетельствует в пользу возрастающего значения взаимодействий генотипа и среды (Bergen et al., 2007). В другом метаанализе при исследовании 11 000 близнецовых пар было показано, что наследуемость общих когнитивных способностей увеличивается от 41 % в возрасте 9 лет до 55 % в 12 лет и 66 % в 17 лет. Общие когнитивные способности оценивались при помощи шкалы интеллекта Стэнфорда–Бинета, включая измерение словарного запаса, анализ паттернов, запоминание предложений и цифр, количественные тесты (Haworth et al., 2010). Для специфических КХ было показано, что, например, наследуемость интеллекта линейно возрастает от 20 % в младенческом возрасте до 40 % в подростковом и 60 % в зрелом, увеличиваясь до 80 % у пожилых и далее снижаясь до 60 % после 80 лет. GCTA (genome-wide complex trait analysis) и близнецовый метод показали разную степень наследуемости для определенных КХ: для интеллекта – 35 и 47 % соответственно, для чтения – 16 и 59 %, для математических способностей – 32 и 48 %, для языковых навыков – 35 и 41 % (Plomin, Deary, 2015).

Увеличение роли генетического компонента в развитии КХ с младенчества до подросткового возраста может быть объяснено с точки зрения амплификационных и инновационных эффектов, обусловленных действием наследственности еще в младенчестве. В частности, масштабный метаанализ, основанный на результатах 16 ЛИ роли генетического и средового компонентов в вариациях КФ у 11 500 пар близнецов и сибсов, оцененных дважды

в возрасте от 6 месяцев до 18 лет, выявил, что в раннем детстве преобладают инновационные эффекты адаптации в ответ на наличие новых средовых факторов, которые быстро уменьшаются к подростковому возрасту. Наоборот, амплификационные эффекты, характеризующие перенос влияния факторов, действовавших еще в младенчестве, на последующие этапы в онтогенезе, усиливаются при дальнейшем развитии. Для измерения КХ в данных исследованиях использовались тесты на интеллект и объективное познание (Briley, Tucker-Drob, 2013).

Каковы же механизмы, лежащие в основе индивидуальных различий КХ во времени? Некоторые исследователи предполагают, что стабильность индивидуальных различий КФ во времени обусловлена последовательным воздействием одних и тех же экзогенных факторов среды. То есть стабильность КХ – результат стабильности социального, образовательного и экономического контекстов. Согласно другой точке зрения, стабильность индивидуальных различий в КХ в онтогенезе обусловлена непрерывным эффектом эндогенных факторов (гены), а экзогенные воздействия имеют тенденцию к нерегулярности и проходящим эффектам. Таким образом, экзогенные и эндогенные факторы, способствуя общей стабильности в различной степени, могут вносить разный вклад в изменение КХ с возрастом (Tucker-Drob, Briley, 2014).

Исследования генетического компонента в регуляции когнитивных функций

Результаты проведенных GWAS (genome-wide association study) при изучении КХ показали относительно мало значимых ассоциаций, а полигенные оценки составляют около 1 % дисперсии КФ. В различных работах показан незначительный эффект отдельных вариантов ДНК в развитии КХ, однако могут быть созданы полигенные оценки, аккумулирующие эффекты специфических вариантов ДНК для прогнозирования генетической предрасположенности для каждого индивида (Zabaneh et al., 2018). В отдельных исследованиях получены данные о значимых ассоциациях аллелей специфических генов с КХ, что может стать отправной точкой для дальнейших экспериментальных работ возможного таргетного воздействия на продукты этих генов. С клинической точки зрения наибольший интерес представляют гены нейромедиаторных систем, так как их участие в специфических КХ позволит прогнозировать фармакотерапию нарушенных компонентов познания из имеющегося в настоящее время арсенала лекарственных препаратов.

Были проведены генетические исследования для отдельных КХ с целью выявить роль определенных генов в развитии специфических когнитивных способностей. При оценке ассоциаций SNP с такими КХ, как память, образовательная подготовка и вербально-числовые способности, были выявлены значительные ассоциации с аллелями генов, играющих важную роль в развитии и функционировании головного мозга. К таким генам относятся *CADM2* (кодирует белок синаптической клеточной адгезии в ЦНС), *CYP2D6* (кодирует цитохром, метаболизирующий серотонин и нейростероиды) и *APBA1* (кодирует белок, взаимодействующий с амилоидным прекурсором болезни Альцгеймера). Вербально-числовые способности измеря-

лись при помощи теста из 13 пунктов, представленных на компьютере с сенсорным экраном. Память измерялась с помощью задачи «сопоставление пар» – участники наблюдали в течение 5 секунд случайную сетку из 12 карт с шестью парами совпадающих символов. Для измерения образовательной подготовки участникам задавали вопрос «Какая из следующих квалификаций у вас есть?» с перечнем возможных ответов (Davies et al., 2016). Были выявлены ассоциации аллелей генов *COMT* (кодирует катехол-О-метилтрансферазу) и *BDNF* (кодирует нейротрофический фактор головного мозга) со временем реакции (Das et al., 2014). Аллели гена *COMT* оказались также ассоциированы с исполнительным познанием и когнитивным контролем (измерены при помощи задач префронтального типа). Выявлена ассоциация аллелей гена *CHRNA7* (кодирует рецептор альфа-7 никотиновой субъединицы) со стробированием внимания; измерение проводилось при помощи H50 ERP (электрофизиологическое событие, возникающее в височно-лимбической коре) (Goldberg, Weinberger, 2004). Проведенный в 2019 г. метаанализ с вовлечением 1.1 млн здоровых людей показал ассоциацию аллелей генов *BDNF* и фосфодиэстераз *PDE1C*, *PDE4B*, *PDE4D* с развитием таких КХ, как уровень образования и математические способности. Измерение выполнялось с помощью нормализованных оценок по когнитивным тестам (Gurney, 2019).

С КХ у здоровых индивидов выявляются ассоциации аллелей генов, вовлеченных также в развитие психических расстройств. Так, при исследовании 78308 людей при помощи GWAS было определено 336 SNP, ассоциированных с КХ. При этом выявлены значительные ассоциации с аллелями генов, связанных с развитием болезни Альцгеймера (гены *MEF2C* и *EXOC4*) и шизофренией (гены *MEF2C*, *CYP2D6*, *FAM109B*, *SEPT3*, *NAGA*, *TCF20*, *NDUFA6*). Оценка КХ проводилась различными тестами для измерения жидкого интеллекта, основанными на опросных листах («сенсорный экран» или «веб-интерфейс») с определением количества правильных ответов из 13 вопросов (Snickers et al., 2017). Когнитивные нарушения наблюдаются не только при психических заболеваниях, но и при расстройствах поведения. Например, при синдроме дефицита внимания и гиперактивности (ADHD – attention deficit hyperactivity disorder) выявляется патология интеллекта (Claesdotter et al., 2018). Согласно литературным данным, ADHD ассоциирован с аллелями генов, связанных также с нормальными КХ: *DRD4*, *SLC6A3* (Junkiert-Czarnecka, Haus, 2016), *5-HTTLPR* (Owens et al., 2012). Это говорит о перспективах исследования данных генов для уточнения механизмов влияния генных сетей в путях формирования нейромедиаторных систем головного мозга в норме и при широком перечне патологии головного мозга. Предполагается, что генетическая архитектура нормальных и патологических когнитивных способностей является во многом общей, что дает основание для использования данных о когнитивной патологии для исследования нормальных КХ. Кроме того, выявлено, что гены, функционирующие как звенья для поддержания нормального интеллекта, участвуют также в развитии ID. Исходя из анализа базы данных OMIM, около половины всех генетических заболеваний человека имеют

неврологический компонент, нередко включая различные аспекты ID (Stabtree, 2013).

Необходимо отметить, что проведенные к настоящему времени молекулярно-генетические работы в области когнитивных нарушений и вариаций нормальных КХ (Franić et al., 2015) свидетельствуют в пользу «гипотезы универсальных генов» (Generalist genes hypothesis), предложенной в 2005 г. профессором Робертом Пломинным (Plomin, Kovas, 2005), согласно которой один и тот же набор генов в значительной степени влияет на разные области когнитивных способностей. Кроме того, индивидуальные вариации и изменения в способности к чтению и изучению языков и общих КХ имеют тенденцию к взаимной корреляции, что говорит об общности в их этиологии (Chow et al., 2013).

Нарушения когнитивных способностей (CD – cognitive disorders) представляют собой гетерогенную группу заболеваний, генетические причины которых активно изучаются. Благодаря этому идентифицируются общие механизмы этих болезней, а также молекулярные процессы, лежащие в основе познания человека. Большое значение в данных системах имеют гены, продукты которых вовлечены в эпигенетическую регуляцию. Они участвуют в построении и поддержании работы головного мозга, необходимой для адаптации к изменяющимся физическим и социальным условиям. Обнаружено, что эти гены играют роль как в нормальном когнитивном развитии, так и в этиопатогенезе CD с выраженной генетической предрасположенностью к расстройствам аутистического спектра, ID и задержке интеллектуального развития и шизофрении. К настоящему времени описано 55 таких генов с ЭГ функциями. Они распределены по четырем категориям: 1) «писатели» (writers); 2) «стиратели» (erasers); 3) гены ремоделирования хроматина (chromatin remodelers) семейства DEAD/Н АТФазы; 4) другие читатели и ремодуляторы хроматина (other readers and chromatin remodelers). К категории «писателей» ЭГ модификаций относятся гены, участвующие в метилировании ДНК (*DNMT1*, *DNMT3B*, *FTO*) и вовлеченные в добавление боковых групп аминокислотных остатков гистонов (*CREBBP*, *CUL4B*, *EHMT1*, *EP300*, *EZH2*, *HLCS*, *HUWE1*, *KAT6B*, *KMT2A*, *KMT2D*, *KMT2C*, *NSD1*, *WHSC1*, *UBE2A*). Боковыми группами называют молекулы, которые присоединяются к центральному атому углерода аминокислотного остатка, меняя его биохимические свойства. За счет этого усиливается или ослабевает взаимосвязь гистонов с молекулами ДНК. К категории «стирателей» относятся гены *HDAC4*, *HDAC8*, *KDM5C*, *KDM6A*, *PHF8*, продукты которых удаляют боковые группы гистонов. Гены семейства DEAD/Н АТФазы, моделирующие хроматин, вовлечены в регуляцию позиции нуклеосомы; это *ACTB*, *ARID1A*, *ARID1B*, *ATRX*, *CHD2*, *CHD7*, *CHD8*, *SMARCA2*, *SMARCA4*, *SMARCB1*, *SMARCE1*, *SRCAP*, *SSI18L1*. К категории других читателей и ремодуляторов хроматина относятся гены *ASXL1*, *BCOR*, *CHMP1*, *CTCF*, *GATAD2B*, *HCFC1*, *KANSL1*, *MBD5*, *MECP2*, *PHF6*, *POGZ*, *SKI*, *MED12*, *MED17*, *MED23*, *NIPBL*, *RAD21*, *SALL1*, *SMC1A*, *SMC3*. Была показана роль перечисленных генов в этиопатогенезе ряда CD (Kleefstra et al., 2014), что имеет большое значение для дальнейших работ по возможной

коррекции ID при помощи таргетной терапии, так как ЭГ модификации обратимы.

Эпигенетическая регуляция когнитивных функций

Изменения КФ в онтогенезе могут быть обусловлены ЭГ механизмами, которые являются центральными для развития, формирования структуры и функций головного мозга, поскольку обеспечивают специфическую для возраста и типа клеток регуляцию генной экспрессии (Dauncey, 2014). Например, нарушение ЭГ регуляции наблюдается при когнитивном старении в результате изменений метилирования ДНК, экспрессии некодирующих РНК (нкРНК) и посттрансляционной модификации гистонов (Mather et al., 2014). В настоящее время к ЭГ механизмам относят метилирование ДНК, модификации гистонов, комплексы ремоделирования хроматина на основе АТФ, белковые комплексы Поликомб-Триторакс, нкРНК, потенциальные прионы, связывание транскрипционных факторов и другие механизмы, вовлеченные в генерацию и поддержание наследуемой структуры хроматина и его присоединение к ядерному матриксу (Bell, Spector, 2011). ЭГ процессы относят к обратимой регуляции различных геномных функций, которые необходимы для дифференцировки тканей и долгосрочной регуляции функций генов; они являются динамичными при развитии под влиянием множества факторов, включая средовые воздействия, вариации последовательностей ДНК и стохастические события (Wong et al., 2010).

Степень влияния наследственных и средовых факторов на локус-специфические особенности изменения метилирования ДНК в настоящее время является перспективным объектом изучения. В частности, были проведены количественные измерения метилирования ДНК в промоторных областях генов рецептора D4 дофамина (*DRD4*), переносчика серотонина (*SLC6A4*) и моноаминоксидазы А (*MAOA*) с использованием образцов ДНК 46 пар монозиготных и 45 пар дизиготных близнецов в возрасте от 5 до 10 лет (Wong et al., 2010). Для аллелей данных генов была выявлена ассоциация с КХ и в других исследованиях (Owens et al., 2012; Junkiert-Czarnecka, Haus, 2016), что повышает значимость полученных данных. Различия в метилировании ДНК определяются уже в раннем детстве даже у генетически идентичных индивидов, не являясь стабильными во времени. Полученные результаты ЛИ позволяют предположить, что средовые воздействия служат важными факторами балансирования различий в метилировании ДНК отдельных индивидов и оказывают разное влияние на структуры генома. Наблюдение динамических изменений метилирования ДНК во времени подчеркивает важность ЛИ эпигенетических факторов (Wong et al., 2010). Так, в результате анализа метилирования ДНК более 27 000 CpG сайтов в геноме 387 доноров в возрасте от 1 до 102 лет (в лобной и височной коре, варолиевом мосту и мозжечке) была продемонстрирована положительная корреляция между возрастом и метилированием ДНК в различных структурах мозга. Идентифицированы CpG локусы, проявляющие выраженную постоянную корреляцию между метилированием ДНК и хронологическим возрастом (Hernandez et al., 2011). Полученные данные показали,

что средовые факторы оказывают более значимый эффект на метилирование ДНК в детском возрасте по сравнению с взрослым периодом (Lupu et al., 2012).

Согласно недавним исследованиям, определенная динамическая регуляция структуры хроматина, происходящая в ответ на нервную стимуляцию, связана с обучением и памятью. Модификация хроматина, индуцированная обучением, включает ацетилирование, фосфорилирование и метилирование гистонов. Помимо гистонов, в модификации хроматина участвуют негистоновые белки, которые играют важную роль в регуляции транскрипционной активности нейронов при формировании памяти. К ним относятся субъединица p65/RelA ДНК-связывающего комплекса NF-κB, транскрипционный фактор p53, рецептор эстрогена альфа (ERα), ДНК-метилтрансфераза (DNMT1), тубулин, деацетилаза гистонов (HDAC1), рецептор глюкокортикоидов, (гистоновая ацетилтрансфераза) HATs, p300/CBP-ассоциированный белок (Rudenko, Tsai, 2014).

Роль средовых воздействий в развитии КХ, включая питание, действие токсических веществ, стресс в пре- и постнатальный периоды, предполагает участие ЭГ механизмов в регуляции экспрессии генов при функционировании мозга (Fine, Sung, 2014). На протяжении всей жизни на головной мозг влияют особенности питания, которые способны вызвать глубокие изменения КФ, вплоть до деменции. Этот эффект опосредуется изменениями экспрессии множества генов, а реакция на нутриенты, в свою очередь, зависит от индивидуальной генетической вариативности. Продукты питания могут оказывать немедленное и долгосрочное воздействие на эпигеном. Например, микронутриенты, такие как фолат, витамины B6 и B12, холин и метионин, участвуют в метилировании ДНК (Dauncey, 2014).

Один из важных средовых факторов, оказывающих влияние на регуляцию КФ, – воздействие опиоидов и других токсических веществ в пренатальный период. Так, проведенное ЛИ детей, подвергшихся действию токсических веществ, указывает на сохранение этого воздействия даже в возрасте 1, 2, 3, 4^{1/2}, 8^{1/2} лет, свидетельствуя о снижении показателей IQ по сравнению с контрольной группой детей (Nygaard et al., 2015). Пренатальное воздействие токсических веществ на когнитивное развитие детей наиболее вероятно связано с изменением ЭГ факторов. В частности, результаты исследования детей с ADHD свидетельствуют о связи изменения профиля метилирования более 1600 CpG-островков с приемом парацетамола в течение более 20 дней во время беременности (Gervin et al., 2017). Курение матерей при гестации ассоциировано со специфическим метилированием селективных областей генов *AHRR* (aryl-hydrocarbon receptor repressor) и *CYP1A1* (cytochrome P450, family 11, subfamily A, polypeptide 1) у их детей с ADHD в постнатальном периоде (Sengupta et al., 2017).

Лонгитюдные исследования показали, что дети, чьи матери испытывали пренатальный стресс в ранние сроки беременности, проявляли более медленные темпы развития и снижение КХ в первый год жизни (если стресс и повышенные уровни кортизола присутствовали в ранние сроки беременности). Однако повышенные уровни кортизола у матерей в конце беременности были ассоциированы

с ускоренным когнитивным развитием и более высокими показателями КХ через 12 месяцев. Полученные данные свидетельствуют о том, что материнский кортизол и специфическая для беременных тревожность оказывают программированное влияние на развивающийся плод (Davis, Sandman, 2010), которое может быть опосредовано ЭГ факторами. Социальная изоляция в раннем детстве вызывает множество изменений в развитии КХ путем ЭГ влияния на экспрессию важных для функционирования головного мозга генов, таких как *BDNF* (Li et al., 2016).

Перечисленные результаты исследований свидетельствуют о важнейшей роли ЭГ факторов в развитии когнитивных способностей в онтогенезе. При этом каждый человек характеризуется индивидуальными особенностями ЭГ реагирования на средовые стимулы, что проявляется в его КХ. В связи с этим встает вопрос о механизмах трансгенерационной передачи ЭГ регуляции КФ, в особенности по мужской линии. Можно предположить, что к структурам, участвующим в передаче предрасположенности к КХ следующим поколениям, могут быть отнесены транспозоны (TE – transposable elements), играющие важную роль в регуляции ЭГ процессами (Мустафин, Хуснутдинова, 2017). Об этом говорят факты трансгенерационного ЭГ программирования поведенческих проявлений от родителей, испытавших мощное стрессовое воздействие среды, своим потомкам третьего и четвертого поколения (Савватеева-Попова и др., 2015), так как ТЕ являются чувствительными к стрессу структурами, особенности межгенных инсерции которых отражаются в особенностях реакции на стресс у потомков (Мустафин, Хуснутдинова, 2019). При нейрогенезе ТЕ, в зависимости от особенностей их расположения в геноме, способны к сайт-специфической интеграции (Feng et al., 2013; Fujiwara, 2015). Это влияет на экспрессию генов дифференцирующихся в гиппокампе нейрональных стволовых клеток (Jacques et al., 2013; Gerdes et al., 2016), где определяется высокая активность ТЕ (Faulkner, 2011; Kurnosov et al., 2015) и перемещения ТЕ под действием стресса (Hunter et al., 2012), связанные с геномной пластичностью (Muotri et al., 2005; Singer et al., 2010) и познанием (Aimone et al., 2014; Pastuzyn et al., 2018). Данные эффекты опосредованы взаимодействием ТЕ с ЭГ факторами, в том числе нкРНК (Kapusta et al., 2013; Samantarrai et al., 2013; Zhang et al., 2015).

Изменение ЭГ регуляции работы генома подразумевает отсутствие структурных перестроек в генах, так как оно обусловлено главным образом модификациями гистонов, РНК-интерференцией или метилированием ДНК. ТЕ могут оказывать влияние на данные механизмы, не нарушая последовательностей нуклеотидов в экзонах, но оказывая свое регуляторное воздействие на экспрессию генов при инсерциях в межгенных областях (de Souza et al., 2013; Chuong et al., 2017; Barry, 2018). В онтогенезе эти свойства способствуют тканеспецифической дифференцировке клеток (Trizzino et al., 2018). В отношении функционирования головного мозга было показано, что в центре нейрогенеза, гиппокампе, наибольшая активность ТЕ может быть связана с регуляцией ЭГ программирования транскрипционной активности генов для функциональной перестройки дифференцирующихся

нейронов (Faulkner, 2011; Kurnosov et al., 2015; Upton et al., 2015). Кроме того, в экспериментах на мышах выявлено, что вальпроевая кислота, пренатальный прием которой значительно повышает риск задержки развития нервной системы и аутизма, оказывает свой трансгенерационный эффект при использовании на десятый день гестации за счет изменения экспрессии большинства эндогенных ретровирусов (ERV) (Tartaglione et al., 2019). Для реализации регуляторного эффекта ТЕ важное значение имеет процессинг их транскриптов в нкРНК (Yuan et al., 2010, 2011; Qin et al., 2015).

В отношении трансгенерационной передачи ЭГ регуляции КХ по материнской линии показана роль стресс-факторов (Braun et al., 2017; Misra, Ganesh, 2018) и употребления алкоголя (Doehner et al., 2017; Abbott et al., 2018) на развивающийся плод. Изменения проявляются у потомства через одно поколение, так как во внутриутробном периоде происходит закладка и ЭГ трансформация генома клеток женской половой линии следующего поколения. Наиболее вероятными факторами, влияющими на трансгенерационную передачу КХ, являются нкРНК (Daxinger, Whitelaw, 2012; Bohacek, Mansuy, 2015). В головном мозге человека экспрессируется не менее 40 % всех длинных нкРНК, из которых, например, *KCN2AS* и *BCI/200* (Briggs et al., 2015), *BDNF*, *GDNF*, *EPHB2*, *KCNA2* (Pereira Fernandes et al., 2018) участвуют в регуляции синаптической пластичности (зависящих от опыта изменениях силы синаптических связей), играющей важную роль в формировании КХ (Woldemichael, Mansuy, 2016). Транскрипты длинных нкРНК могут процессироваться в микроРНК, которые также играют роль в развитии когнитивных способностей (Barry, 2014). Было показано, что динамические изменения уровней микроРНК влияют на экспрессию генов, принимающих участие в развитии таких КХ, как память и обучение (Woldemichael, Mansuy, 2016). В синапсах микроРНК взаимодействуют более чем с 90 % синаптических белков (Woldemichael, Mansuy, 2016).

Значение микроРНК в трансгенерационной передаче КХ можно объяснить их ролью в регуляции дифференцировкой нейронов за счет изменения профиля экспрессии определенных генов (Stappert et al., 2015). Были доказаны специфические для типов нейронов уровни микроРНК (Smirnova et al., 2005). Характерная для головного мозга miR-134 участвует в регуляции памяти посредством воздействия на экспрессию белка CREB (Gao et al., 2010). Длительная экспрессия miR-132 вызывает когнитивный дефицит благодаря ингибированию активности ацетилхолинэстеразы (Shaltiel et al., 2013); miR-182 подавляет долговременную память путем взаимодействия с актин-регулирующими белками (Griggs et al., 2013); miR-124 влияет на обучение и память за счет регуляции экспрессии мРНК гена ГТФаз-активирующего белка *IQGAPI* (Yang et al., 2014). С особенностями КХ ассоциированы также уровни экспрессии miR2113 (Andrews et al., 2017), miR-151a-3p, miR-212-3p, miR-1274b (Mengel-From et al., 2018). Исследование роли ЭГ факторов в трансгенерационной передаче особенностей КХ перспективно для разработки возможных подходов профилактики нарушений когнитивного развития в следующих поколениях. Так, в

экспериментах показано, что употребление природного фитохимического ресвератрола самками мышей предотвращало развитие когнитивных дисфункций в F₁ и F₂ поколениях за счет влияния на сигнальные пути и ЭГ факторы (Izquierdo et al., 2019).

Заключение

Для оценки онтогенетической изменчивости КХ большую роль играют молекулярно-генетические исследования с оценкой полученных данных в динамике. Благодаря ЛИ было показано, что возрастающая фенотипическая стабильность КХ при развитии человека опосредована генетическими факторами. Выявлен возрастающий вклад наследуемости КХ – от 41 % в 9 лет до 70 % в 25 лет. В раннем детстве определено преобладание инновационных эффектов адаптации на средовые факторы. Степень наследуемости отличается для специфических КХ, для выявления ассоциации с которыми генетических вариантов были проведены GWAS. С памятью, образовательной подготовкой и вербально-числовыми способностями ассоциированы аллели генов *CADM2*, *CYP2D6*, *APBA1*; со временем реакции – *BDNF* и *COMT*, со стробированием внимания – *CHRNA7*, с уровнем образования и математическими способностями – *BDNF* и *PDE1C*, *PDE4B*, *PDE4D*. Кроме того, с КХ здоровых людей определена ассоциация генов, мутации которых вовлечены в развитие психических расстройств (*MEF2C*, *EXOC4*, *CYP2D6*, *FAM109B*, *SEPT3*, *NAGA*, *TCF20*, *NDUFA6*). При исследовании генов, связанных с нарушением CD, обнаружена роль вовлеченных в ЭГ регуляцию генов (участвующие в метилировании ДНК, модификации гистонов и ремоделировании хроматина).

Изучению роли ЭГ факторов в формировании КХ в последние годы придается большое значение, так как они выступают в качестве посредников влияния средовых факторов на процессы познания за счет динамической регуляции хроматина. Воздействие может оказывать немедленный и долгосрочный эффект на эпигеном как в постнатальном, так и в пренатальном периоде. Эффект от воздействия негативных средовых факторов в пренатальном периоде на когнитивные функции может быть также связан с изменением метилирования специфических локусов ДНК. Предполагается, что определенную роль в трансгенерационной передаче особенностей КХ могут играть особенности межгенного распределения ТЕ и экспрессия специфических нкРНК. Значение микроРНК для развития КХ позволяет предположить возможность их применения как биомаркеров для оценки особенностей КХ в норме и при патологии, а также для разработки потенциальных терапевтических агентов.

Список литературы / References

Мустафин Р.Н., Хуснутдинова Э.К. Некодирующие части генома как основа эпигенетической наследственности. Вавиловский журнал генетики и селекции. 2017;21(6):742-749. DOI 10.18699/VJ17.30-0.
[Mustafin R.N., Khusnutdinova E.K. Non-coding parts of genomes as the basis of epigenetic heredity. Vavilovskii Zhurnal Genetiki i Seleksii = Vavilov Journal of Genetics and Breeding. 2017;21(6): 742-749. DOI 10.18699/VJ17.30-0. (in Russian)]

Мустафин Р.Н., Хуснутдинова Э.К. Стресс-индуцированная активация транспозонов в экологическом морфогенезе. Вавиловский журнал генетики и селекции. 2019;23(4):380-389. DOI 10.18699/VJ19.506.
[Mustafin R.N., Khusnutdinova E.K. The role of transposable elements in the ecological morphogenesis under influence of stress. Vavilovskii Zhurnal Genetiki i Seleksii = Vavilov Journal of Genetics and Breeding. 2019;23(4):380-389. DOI 10.18699/VJ19.506. (in Russian)]

Савватеева-Попова Е.В., Никитина Е.А., Медведева А.В. От нейрогенетики к нейроэпигенетике. Генетика. 2015;51(5):613-624.
[Savvateeva-Popova E.V., Nikitina E.A., Medvedeva A.V. Neurogenetics and neuroepigenetics. Russ. J. Genet. 2015;51(5):518-528. DOI 10.1134/S1022795415050075].

Abbott C.W., Rohac D.J., Bottom R.T., Patadia S., Huffman K.J. Prenatal ethanol exposure and neocortical development: a transgenerational model of FASD. Cereb. Cortex. 2018;28(8):2908-2921.

Aimone J.B., Li Y., Lee S.W., Clemenson G.D., Deng W., Gage F.H. Regulation and function of adult neurogenesis: from genes to cognition. Physiol. Rev. 2014;94(4):991-1026.

Andrews S.J., Das D., Anstey K.J., Eastale S. Association of *AKAP6* and *MIR2113* with cognitive performance in population-based sample of older adults. Genet. Brain Behav. 2017;16:472-478. DOI 10.1111/gbb.12368.

Barry G. Integrating the roles of long and small non-coding RNA in brain function and disease. Mol. Psychiatry. 2014;19:410-416. DOI 10.1038/mp.2013.196.

Barry G. Small RNAs and transposable elements are key components in the control of adaptive evolution in eukaryotes. Bioessays. 2018; 40(8):e1800070.

Bayley N. Consistency and variability in the growth of intelligence from birth to 18 years. J. Genet. Psychol. 1949;75:165-196.

Bell J.T., Spector T.D. A twin approach to unraveling epigenetics. Trends Genet. 2011;27:116-125.

Bergen S.E., Gardner C.O., Kendler K.S. Age-related changes in heritability of behavioral phenotypes over adolescence and young adulthood: a meta-analysis. Twin. Res. Hum. Genet. 2007;10(3):423-433.

Bohacek J., Mansuy I.M. Molecular insights into transgenerational non-genetic inheritance of acquired behaviours. Nat. Rev. Genet. 2015;16(11):641-652.

Braun K., Bock J., Wainstock T., Matas E., Gaisler-Salomon I., Fegert J., Ziegenhain U., Segal M. Experience-induced transgenerational (re-)programming of neuronal structure and functions: impact of stress prior and during pregnancy. Neurosci. Biobehav. Rev. 2017;pii:S0149-7634(16)30731-X. DOI 10.1016/j.neubiorev.2017.05.021.

Briggs J.A., Wolvetang E.J., Mattick J.S., Rinn J.L., Barry G. Mechanisms of long non-coding RNAs in mammalian nervous system development, plasticity, disease, and evolution. Neuron. 2015;88:861-877. DOI 10.1016/j.neuron.2015.09.045.

Briley D.A., Tucker-Drob E.M. Explaining the increasing heritability of cognitive ability across development: a meta-analysis of longitudinal twin and adoption studies. Psychol. Sci. 2013;24:1704-1713.

Chow B.W., Ho C.S., Wong S.W., Waye M.M., Bishop D.V. Generalist genes and cognitive abilities in Chinese twins. Dev. Sci. 2013;16: 260-268.

Chuang E.B., Elde N.C., Feschotte C. Regulatory activities of transposable elements: from conflicts to benefits. Nat. Rev. Genet. 2017; 18:71-86.

Claesdotter E., Cervin M., Akerlund S., Rastam M., Lindvall M. The effects of ADHD on cognitive performance. Nord. J. Psychiatry. 2018; 72(3):158-163.

Crabtree G.R. Our fragile intellect. Part I. Trends Genet. 2013;29(1):1-3.

Das D., Tan X., Bielak A.A., Cherbuin N., Eastale S., Anstey K.J. Cognitive ability, intraindividual variability, and common genetic variants of catechol-O-methyltransferase and brain-derived neurotrophic factor: a longitudinal study in a population-based sample of older adults. Psychol. Aging. 2014;29(2):393-403.

- Dauncey M.J. Nutrition, the brain and cognitive decline: insights from epigenetics. *Eur. J. Clin. Nutr.* 2014;68:1179-1185.
- Davies G., Marioni R.E., Liewald D.C., Hill W.D., Hagenaars S.P., Harris S.E., Ritchie S.J., Luciano M., Fawns-Ritchie C., Lyall D., Cullen B., Cox S.R., Hayward C., Porteous D.J., Evans J., McIntosh A.M., Gallacher J., Craddock N., Pell J.P., Smith D.J., Gale C.R., Deary I.J. Genome-wide association study of cognitive functions and educational attainment in UK Biobank ($N = 112\,151$). *Mol. Psychiatry*. 2016;21:758-767.
- Davis E.P., Sandman C.A. The timing of prenatal exposure to maternal cortisol and psychosocial stress is associated with human infant cognitive development. *Child. Dev.* 2010;81:131-148.
- Davis O.S., Band G., Pirinen M., Haworth C.M., Meaburn E.L., Kovas Y., Harlaar N., Docherty S.J., Hanscombe K.B., Trzaskowski M., Curtis C.J., Strange A., Wellcome Trust case Control Consortium, Donnelly P., Plomin R., Spencer C.C. The correlation between reading and mathematics ability at age twelve has a substantial genetic component. *Nat. Commun.* 2014;5:4204.
- Daxinger L., Whitelaw E. Understanding transgenerational epigenetic inheritance via the gametes in mammals. *Nat. Rev. Genet.* 2012;13(3):153-162.
- de Souza F.S., Franchini L.F., Rubinstein M. Exaptation of transposable elements into novel cis-regulatory elements: is the evidence always strong. *Mol. Biol. Evol.* 2013;30:1239-1251.
- Doehner W., Praefe L., Wolpers J., Bruckner M.K., Ueberham U., Arendt T. Transgenerational transmission of an anticholinergic endophenotype with memory dysfunction. *Neurobiol. Aging*. 2017;51:19-30. DOI 10.1016/j.neurobiolaging.2016.11.016.
- Faulkner G.J. Retrotransposons: mobile and mutagenic from conception to death. *FEBS Lett.* 2011;585:1589-1594.
- Feng G., Leem Y.E., Levin H.L. Transposon integration enhances expression of stress response genes. *Nucleic Acids Res.* 2013;41(2):775-789.
- Fine J.G., Sung C. Neuroscience of child and adolescent health development. *J. Couns. Psychol.* 2014;61:521-527.
- Franić S., Groen-Blokhuis M.M., Dolan C.V., Kattenberg M.V., Pool R., Xiao X., Scheet P.A., Ehli E.A., Davies G.E., van der Sluis S., Abdellaoui A., Hansell N.K., Martin N.G., Hudziak J.J., van Beijsterveldt C.E., Swagerman S.C., Hulshoff Pol H.E., de Geus E.J., Bartels M., Ropers H.H., Hottenga J.J., Boomsma D.I. Intelligence: shared genetic basis between Mendelian disorders and a polygenic trait. *Eur. J. Hum. Genet.* 2015;23:1378-1383.
- Fujiwara H. Site-specific non-LTR retrotransposons. *Microbiol. Spectr.* 2015;3(2):MDNA3-0001-2014. DOI 10.1128/microbiolspec.MDNA3-0001-2014.
- Gao J., Wang Y.W., Mao Y.W., Graff J., Guan J.S., Pan L., Mak G., Kim D., Su S.C., Tsai L.H. A novel pathway regulates memory and plasticity via SIRT1 and miR-134. *Nature*. 2010;466:1105-1109. DOI 10.1038/nature09271.
- Gerdes P., Richardson S.R., Mager D.L., Faulkner G.J. Transposable elements in the mammalian embryo: pioneers surviving through stealth and service. *Genome Biol.* 2016;17:100.
- Gervin K., Nordeng H., Ystrom E., Reichborn-Kjennerud T., Lyle R. Long-term prenatal exposure to paracetamol is associated with DNA methylation differences in children diagnosed with ADHD. *Clin. Epigenetics*. 2017;9:77.
- Goldberg T.E., Weinberger D.R. Genes and the parsing of cognitive processes. *Trends Cogn. Sci.* 2004;8(7):325-335.
- Griggs E.M., Young E.J., Rumbaugh G., Miller C.A. MicroRNA-182 regulates amygdala-dependent memory formation. *J. Neurosci.* 2013;33:1734-1740.
- Gurney M.E. Genetic association of phosphodiesterases with human cognitive performance. *Front. Mol. Neurosci.* 2019;12:22.
- Haworth C.M., Wright M.J., Luciano M., Martin N.G., de Geus E.J., van Beijsterveldt C.E., Bartels M., Posthuma D., Boomsma D.I., Davis O.S., Kovas Y., Corley R.P., Defries J.C., Hewitt J.K., Olson R.K., Rhea S.A., Wadsworth S.J., Iacono W.G., McGue M., Thompson L.A., Hart S.A., Petrill S.A., Lubinski D., Plomin R. The heritability of general cognitive ability increases linearly from childhood to young adulthood. *Mol. Psychiatry*. 2010;15:1112-1120.
- Hernandez D.G., Nalls M.A., Gibbs J.R., Arepalli S., van der Brug M., Chong S., Moore M., Longo D.L., Cookson M.R., Traynor B.J., Singleton A.B. Distinct DNA methylation changes highly correlated with chronological age in the human brain. *Hum. Mol. Genet.* 2011;20:1164-1172.
- Hunter R.G., Murakami G., Dewell S., Seigsohn M., Baker M.E., Datson N.A., McEwen B.S., Pfaff D.W. Acute stress and hippocampal histone H3 lysine 9 trimethylation, a retrotransposon silencing response. *Proc. Natl. Acad. Sci. USA.* 2012;109:17657-17662.
- Izquierdo V., Palomera-Ávalos V., López-Ruiz S., Canudas A., Pallàs M., Griñán-Ferré C. Maternal resveratrol supplementation prevents cognitive decline in senescent mice offspring. *Int. J. Mol. Sci.* 2019;20(5):1134. DOI 10.3390/ijms20051134.
- Jacques P.E., Jeyakani J., Bourque G. The majority of primate-specific regulatory sequences are derived from transposable elements. *PLoS Genet.* 2013;9(5):e1003504.
- Junkiert-Czarnecka A., Haus O. Genetical background of intelligence. *Postepy Hig. Med. Dosw.* 2016;70:590-598. DOI 10.5604/17322693.1204943.
- Kapusta A., Kronenberg Z., Lynch V.J., Zhuo X., Ramsay L., Bourque G., Yandell M., Feschotte C. Transposable elements are major contributors to the origin, diversification, and regulation of vertebrate long noncoding RNAs. *PLoS Genet.* 2013;9(4):e1003470.
- Kleefstra T., Schenck A., Kramer J.M., van Bokhoven H. The genetics of cognitive epigenetics. *Neuropharmacology*. 2014;80:83-94.
- Kurnosov A.A., Ustyugova S.V., Nazarov V., Minervina A.A., Komkov A.Y., Shhugay M., Pogorely M.V., Khodosevich K.V., Mamedov I.Z., Lebedev Y.B. The evidence for increased L1 activity in the site of human adult brain neurogenesis. *PLoS One.* 2015;10(2):e0117854.
- Li M., Du W., Shao F., Wang W. Cognitive dysfunction and epigenetic alterations of the BDNF gene are induced by social isolation during early adolescence. *Behav. Brain Res.* 2016;313:177-183.
- Lupu D.S., Tint D., Niculescu M.D. Perinatal epigenetic determinants of cognitive and metabolic disorders. *Aging Dis.* 2012;3:444-453.
- Mather K.A., Kwok J.B., Armstrong N., Sachdev P.S. The role of epigenetics in cognitive ageing. *Int. J. Geriatr. Psychiatry.* 2014;29:1162-1171. DOI 10.1002/gps.4183.
- Medaglia J.D., Lynall M.E., Bassett D.S. Cognitive network neuroscience. *J. Cogn. Neurosci.* 2015;27:1471-1491.
- Mengel-From J., Feddersen S., Halekoh U., Heegaard N.H.H., McGue M., Christensen K., Tan Q., Christiansen L. Circulating microRNA disclose biology of normal cognitive function in healthy elderly people – a discovery twin study. *Eur. J. Hum. Genet.* 2018;26:378-1387.
- Misra P., Ganesh S. Sex-biased transgenerational effect of maternal stress on neurodevelopment and cognitive functions. *J. Genet.* 2018;97(2):581-583.
- Muotri A.R., Chu V.T., Marchetto M.C., Deng W., Moran J.V., Gage F.H. Somatic mosaicism in neuronal precursor cells mediated by L1 retrotransposition. *Nature.* 2005;435:903-910.
- Nygaard E., Moe V., Slinning K., Walhovd K.B. Longitudinal cognitive development of children born to mothers with opioid and poly-substance use. *Pediatr. Res.* 2015;78:330-335.
- Owens M., Goodyer I.M., Wilkinson P. 5-HTTLPR and early childhood adversities moderate cognitive and emotional processing in adolescence. *PLoS One.* 2012;7(11):e48482.
- Pastuzyn E.D., Day C.E., Kearns R.B., Kyrke-Smith M., Taibi A.V., McCormick J., Yoder N., Belnap D.M., Erlendsson S., Morado D.R., Briggs J.A.G., Feschotte C., Shepherd J.D. The neuronal gene *Arc* encodes a repurposed retrotransposon Gag protein that mediates intercellular RNA transfer. *Cell.* 2018;172:275-288. DOI 10.1016/j.cell.2017.12.024.
- Pereira Fernandes D., Bitar M., Jacobs F.M.J., Barry G. Long non-coding RNAs in neuronal aging. *Noncoding RNA.* 2018;4(2):E12. DOI 10.3390/nrna4020012.

- Plomin R., Deary I.J. Genetics and intelligence differences: five special findings. *Mol. Psychiatry*. 2015;20(1):98-108.
- Plomin R., Kovas Y. Generalist genes and learning disabilities. *Psychol. Bull.* 2005;131:592-617.
- Qin S., Jin P., Zhou X., Chen L., Ma F. The role of transposable elements in the origin and evolution of microRNAs in human. *PLoS One*. 2015;10(6):e0131365.
- Rudenko A., Tsai L.H. Epigenetic modifications in the nervous system and their impact upon cognitive impairments. *Neuropharmacology*. 2014;80:70-82.
- Samantarrai D., Dash S., Chhetri B., Mallick B. Genomic and epigenomic cross-talks in the regulatory landscape of miRNAs in breast cancer. *Mol. Cancer Res.* 2013;11:315-328.
- Sengupta S.M., Smith A.K., Grizenko N., Joobor R. Locus-specific DNA methylation changes and phenotypic variability in children with attention-deficit hyperactivity disorder. *Psychiatry Res.* 2017; 256:298-304. DOI 10.1016/j.psychres.2017.06.048.
- Shaltiel G., Hanan M., Wolf Y., Barbash S., Kovalev E., Shoham S., Soreq H. Hippocampal microRNA-132 mediates stress-inducible cognitive deficits through its acetylcholinesterase target. *Brain Struct. Funct.* 2013;218:59-72.
- Singer T., McConnell M.J., Marchetto M.C., Coufal N.G., Gage F.H. LINE-1 retrotransposons: mediators of somatic variation in neuronal genomes. *Trends Neurosci.* 2010;33(8):345-354.
- Smirnova L., Grafe A., Seiler A., Schumacher S., Nitsch R., Wulczyn F.G. Regulation of miRNA expression during neural cell specification. *Eur. J. Neurosci.* 2005;21(6):1499-1477.
- Sniekers S., Stringer S., Watanabe K., Jansen P.R., Coleman J.R.I., Krapohl E., Taskesen E., Hammerschlag A.R., Okbay A., Zabaneh D., Amin N., Breen G., Cesarini D., Chabris C.F., Iacono W.G., Ikram M.A., Johannesson M., Koellinger P., Lee J.J., Magnusson P.K.E., McGue M., Miller M.B., Ollier W.E.R., Payton A., Penedleton N., Plomin R., Rietveld C.A., Tiemeier H., van Duijn C.M., Posthuma D. Genome-wide association meta-analysis of 78,308 individuals identifies new loci and genes influencing human intelligence. *Nat. Genet.* 2017;49:1107-1112.
- Stappert L., Roeske-Koerner B., Brustle O. The role of microRNAs in human neural stem cells, neuronal differentiation and subtype specification. *Cell. Tissue. Res.* 2015;359:47-64. DOI 10.1007/s00441-014-1981-y.
- Sternberg R.J. Intelligence. *Dialogues Clin. Neurosci.* 2012;14(1): 19-27.
- Tartaglione A.M., Cipriani C., Chiarotti F., Perrone B., Balestrieri E., Matteucci C., Simibaldi-Vallebona P., Calamandrei G., Ricceri L. Early behavioral alterations and increased expression of endogenous retroviruses are inherited across generations in mice prenatally exposed to valproic acid. *Mol. Neurobiol.* 2019;56(5):3736-3750.
- Trizzino M., Kapusta A., Brown C.D. Transposable elements generate regulatory novelty in a tissue-specific fashion. *BMC Genomics*. 2018;19(1):468.
- Tucker-Drob E.M., Briley D.A. Continuity of genetic and environmental influences on cognition across the life span: a meta-analysis of longitudinal twin and adoption studies. *Psychol. Bull.* 2014;140: 949-979.
- Upton K.R., Gerhardt D.J., Jesuadian J.S., Richardson S.R., Sanchez-Luque F.J., Bodea G.O., Ewing A.D., Salvador-Paloeque C., van der Knaap M.S., Brennan P.M., Vanderver A., Faulkner G.J. Ubiquitous L1 mosaicism in hippocampal neurons. *Cell*. 2015;161(2):228-239. DOI 10.1016/j.cell.2015.03.026.
- Woldemichael B.T., Mansuy I.M. Micro-RNAs in cognition and cognitive disorders: potential for novel biomarkers and therapeutics. *Biochem. Pharmacol.* 2016;104:1-7.
- Wong C.C., Caspi A., Williams B., Craig I.W., Houts R., Ambler A., Moffitt T.E., Mill J. A longitudinal study of epigenetic variation in twins. *Epigenetics*. 2010;5:516-526.
- Yang L., Zhang R., Li M., Wu X., Wang J., Huang L., Shi X., Li Q., Su B. A functional MiR-124 binding-site polymorphism in IQGAP1 affects human cognitive performance. *PLoS One*. 2014;9:e107065. DOI 10.1371/journal.pone.0107065.
- Yuan Z., Sun X., Jianq D., Ding Y., Lu Z., Gong L., Liu H., Xie J. Origin and evolution of a placental-specific microRNA family in the human genome. *BMC Evol. Biol.* 2010;10:346-358.
- Yuan Z., Sun X., Liu H., Xie J. MicroRNA genes derived from repetitive elements and expanded by segmental duplication events in mammalian genomes. *PLoS One*. 2011;6(3):e17666. DOI 10.1371/journal.pone.0017666.
- Zabaneh D., Krapohl E., Gaspar H.A., Curtis C., Lee S.H., Patel H., Newhouse S., Wu H.M., Simpson M.A., Putallaz M., Lubinski D., Plomin R., Breen G. A genome-wide association study for extremely high intelligence. *Mol. Psychiatry*. 2018;23:1226-1232.
- Zhang G., Esteve P., Chin H.G., Terragni J., Dai N., Correa I.R., Pradhan S. Small RNA-mediated DNA (cytosine-5) methyltransferase 1 inhibition leads to aberrant DNA methylation. *Nucleic Acids Res.* 2015;43(12):6112-6124.

ORCID ID

R.N. Mustafin orcid.org/0000-0002-4091-382X
A.V. Kazantseva orcid.org/0000-0002-3744-8058
R.F. Enikeeva orcid.org/0000-0002-4301-5283
S.B. Malykh orcid.org/0000-0002-3786-7447
E.K. Khusnutdinova orcid.org/0000-0003-2987-3334

Благодарности. Работа выполнена в рамках гранта РФФИ № 17-78-30028 «Факторы успешности в обучении: лонгитюдное кросскультурное генетически информативное исследование».

Конфликт интересов. Авторы заявляют об отсутствии конфликта интересов.

Поступила в редакцию 18.01.2019. После доработки 09.10.2019. Принята к публикации 11.10.2019.