

doi 10.18699/vjgb-26-51

Исследование ассоциации генетических вариантов с развитием музыкальных способностей человека

А.В. Казанцева ^{1,2} , А.В. Торопова ³, Э.К. Хуснутдинова ¹, С.Б. Малых ^{4,5}

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

² Уфимский государственный нефтяной технический университет, Уфа, Россия

³ Московский педагогический государственный университет, Москва, Россия

⁴ Психологический институт Российской академии образования, Москва, Россия

⁵ Московский государственный университет им. М.В. Ломоносова, факультет психологии, Москва, Россия

 Kazantse@mail.ru

Аннотация. Формирование музыкальных способностей, включающих абсолютный слух, музыкальную память, чувство ритма, музыкальность, в значительной степени определяется наследственной составляющей (до 68 %). Проведенные к настоящему времени работы с использованием полногеномного анализа сцепления и ассоциаций с музыкальной одаренностью позволили выявить более 100 генетических локусов. В этот спектр входят гены транскрипционных факторов, регуляции нейрогенеза и синаптической пластичности; гены, закрепленные в ходе позитивной селекции музыкальности, а также связанные с особенностями формирования внутреннего уха. Поскольку ранее в Российской Федерации исследований по изучению связи музыкального таланта с генетической компонентой не проводилось, настоящая работа направлена на репликацию ассоциации ранее идентифицированных 17 однонуклеотидных вариантов (SNP) с формированием музыкальных способностей у русских. Генотипирование полиморфных локусов в генах *GATA2*, *PCDH7*, *UNC5C*, *ASAP1*, *SBSPON*, *DCBLD2*, *KALRN*, *VLDLR*, *OTOF*, *GRIN2B*, *FoxP1*, *FoxP2*, *BDNF*, *EGR1*, *SNCA* проводилось с помощью конкурентной аллель-специфичной ПЦР в выборке студентов, прошедших строгий конкурсный отбор при поступлении в консерватории, и в соответствующей контрольной группе. Метод логистической регрессии применялся как для оценки основного эффекта отдельных полиморфных вариантов, так и для выявления наилучшей прогностической модели, содержащей различные генетические локусы. Математическая модель, полученная в результате включения только ассоциированных SNP, состояла из генетических локусов *GATA2* rs9854612, *SNCA* rs356168 и rs3910105, *ASAP1* rs3057 и *VLDLR* rs1454626 ($p = 0.0018$, псевдо- $r^2 = 0.188$, AUC = 0.791). Добавление всех изученных генетических локусов в качестве предикторов в регрессионный анализ позволило создать статистически значимую модель, обладающую более высокой прогностической способностью ($p = 0.012$, псевдо- $r^2 = 0.380$, AUC = 0.889). Полученные результаты указывают на потенциальный кумулятивный эффект белковых продуктов изученных генов, подтверждая вовлеченность дофаминергической и ГАМКергической нейротрансмиссии, рилинового пути и роль альфа-синуклеина в формировании музыкальности.

Ключевые слова: музыка; логистическая регрессия; математическая модель; когнитивные способности; α -синуклеин; дофамин; толщина извилины Хешля

Для цитирования: Казанцева А.В., Торопова А.В., Хуснутдинова Э.К., Малых С.Б. Исследование ассоциации генетических вариантов с развитием музыкальных способностей человека. *Вавиловский журнал генетики и селекции*. 2026;30(3):470-481. doi 10.18699/vjgb-26-51

The association study of genetic variants with developing musical aptitude in humans

А.В. Kazantseva ^{1,2} , А.В. Toropova ³, Э.К. Khusnutdinova ¹, С.Б. Malykh ^{4,5}

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

² Ufa State Petroleum Technological University, Russia

³ Moscow Pedagogical State University, Moscow, Russia

⁴ Psychological Institute of the Russian Academy of Education, Moscow, Russia

⁵ M.V. Lomonosov Moscow State University, Department of Psychology, Moscow, Russia

 Kazantse@mail.ru

Abstract. The development of musical abilities, including absolute pitch, musical memory, rhythm sense, and musicality, at a high degree is determined by a hereditary component (up to 68 %). The studies implementing a genome-wide linkage and association approach to musical aptitude have revealed more than 100 genetic loci. This spectrum is comprised of the genes encoding for transcription factors and those responsible for neurogenesis and synaptic plasticity, genes fixed as a result of positive selection of musicality, and those related to inner ear formation. Since no studies

linking musical aptitude with genes have been previously conducted in Russia, the present study aimed at replicating the association of 17 previously identified genetic variants with developing musical abilities in Russians. Genotyping of SNPs in the *GATA2*, *PCDH7*, *UNC5C*, *ASAP1*, *SBSPON*, *DCBLD2*, *KALRN*, *VLDLR*, *OTOF*, *GRIN2B*, *FoxP1*, *FoxP2*, *BDNF*, *EGR1*, and *SNCA* genes was performed using competitive allele-specific PCR in a sample of students who underwent rigorous contest selection at admission to the conservatory and in the corresponding control group. A series of logistic regression analyses were used both to evaluate the main effect of SNP and to identify the best prognostic model based on various loci. The mathematical model obtained by including only statistically significant SNPs consisted of *GATA2* rs9854612, *SNCA* rs356168, rs3910105, *ASAP1* rs3057, and *VLDLR* rs1454626 ($p = 0.0018$, pseudo $r^2 = 0.188$, AUC = 0.791). The addition of all examined SNPs as predictors enabled the construction of a statistically significant model with a higher predictive ability ($p = 0.012$, pseudo $r^2 = 0.380$, AUC = 0.889). The results revealed indicate a potential cumulative gene effect, confirming the involvement of dopaminergic and GABAergic neurotransmission, the reelin pathway and the role of alpha-synuclein in musicality formation.

Key words: music; logistic regression; mathematical model; cognitive abilities; α -synuclein; dopamine; thickness of Heschl's gyrus

For citation: Kazantseva A.V., Toropova A.V., Khusnutdinova E.K., Malykh S.B. The association study of genetic variants with developing musical aptitude in humans. *Vavilovskii Zhurnal Genetiki i Seleksii* = *Vavilov J Genet Breed.* 2026;30(3): 470-481. doi 10.18699/vjgb-26-51

Введение

Музыка – неотъемлемая часть когнитивного и социального взаимодействия между людьми, которая использовалась в качестве важной составляющей при передаче информации еще до становления речи. Предполагается, что музыка существовала более 35 000 лет назад, свидетельства чего обнаруживаются в археологических раскопках пещер Германии, Австрии, Франции (Conard et al., 2009). Несмотря на то что в настоящее время эта функция в основном принадлежит вербальной коммуникации, музыкальные способности тесно связаны с когнитивной и психической деятельностью. Музыкальные способности охватывают значительный диапазон различных индивидуально-психологических характеристик личности, включая абсолютный слух, музыкальную память, чувство ритма, музыкальность (Айкина, 2017), и представляют собой количественные показатели, распределение которых в популяции подчиняется закону нормального распределения.

Предполагается, что способность воспринимать и воспроизводить музыку имеет в своей основе наследственную составляющую, что инициировало проведение исследований, направленных на выявление генов, отвечающих за развитие музыкальных способностей (музыкальной одаренности). Результаты, полученные с помощью метода близнецовых исследований как начального этапа изучения роли генов и среды в формировании особенностей поведения и когнитивных способностей (Казанцева, 2008), свидетельствуют о существенном вкладе наследственного компонента: гены определяют до 68 % вариаций в предрасположенности к музыкальному таланту (Oikkonen et al., 2015).

Одни из первых исследований генетики музыкальных способностей были сфокусированы на анализе значительных по размеру родословных финского происхождения, характеризующихся аккумуляцией музыкальной одаренности в семьях (Pulli et al., 2008). С использованием метода полногеномного анализа сцепления (genome-wide linkage studies, GWLS) этой и другим научным группам удалось идентифицировать хромосомные регионы 3q21.3 (ген *GATA2*), 4p15.1 (ген *PCDH7*), 4q22 (ген *UNC5C*), 8q24.21

(ген *ASAP1*), 8q21.11 (ген *SBSPON*) как сцепленные с особенностями восприятия музыки (Pulli et al., 2008; Oikkonen et al., 2015) и формированием абсолютного слуха (Theusch et al., 2009).

Существующие полногеномные анализы ассоциаций (genome-wide association study, GWAS) идентифицировали генетические локусы, определяющие индивидуальные вариации толщины извилины Гешля – центральной области слуховой коры, ответственной за восприятие звуков речи и музыки, а именно: rs72932726 в гене *DCBLD2* и rs333332 в гене *KALRN* (Cai et al., 2014). С другой стороны, в GWAS были определены локусы, связанные с позитивной эволюционной селекцией музыкальных способностей (Liu et al., 2016). Так, при изучении лиц из финской популяции, демонстрирующих высокую степень музыкальности, выявлен ряд геномных регионов, включающих гены *VLDLR*, *FOXP1*, *OTOF*, *GRIN2B* и др., определенные гаплотипы которых встречались статистически значимо чаще среди музыкально одаренных лиц. Вовлеченность вышеуказанных генов неудивительна, поскольку изменения нуклеотидной последовательности в них ранее связывались с нарушениями речи у человека (Rappold et al., 2023), вокализацией и изменением экспрессии генов у певчих птиц (Adam et al., 2016; So et al., 2019; Heim et al., 2023).

Известно, что в формировании любого количественного признака вносит вклад огромное число отдельных генетических локусов, что диктует проведение исследований в отношении музыкальной одаренности с использованием информации по большому числу генов и их структурных вариантов. В этом ключе наряду с данными GWAS и GWLS интерес представляют результаты функциональных работ, проведенных на модельных объектах и позволивших оценить уровень экспрессии ассоциированных генов. В частности, дифференциальный характер экспрессии таких генов, как *FoxP2*, *BDNF*, *EGR1*, в ряде отделов головного мозга наблюдался при обучении и вокализации певчих птиц, а также при прослушивании музыки модельными мышами (Li et al., 2010; Drnevich et al., 2012; Shi et al., 2013). Кроме того, изменение паттерна экспрессии у людей при прослушивании классической музыки отмечено в

отношении гена альфа-синуклеина (*SNCA*) (Kanduri et al., 2015), мутации в котором связывают с развитием болезни Паркинсона и других синуклеинопатий (Järvelä, 2018).

В рамках настоящего исследования были выбраны полиморфные локусы в генах, связанных с формированием музыкальных способностей, изменения в экспрессии которых наблюдались при прослушивании музыки. Полиморфные локусы были взяты либо непосредственно из GWAS и GWLS исследований, либо, в случае отсутствия информации о связи конкретных SNP с формированием музыкальных характеристик, из работ по вовлеченности генетических локусов в формирование схожих поведенческих характеристик (Crawford et al., 2008; Hu et al., 2011; Koks et al., 2021). Итоговая информация по генам и локализованным в них генетическим вариантам, выбранным в качестве объектов исследования в настоящей работе, приведена в табл. 1.

Это исследование представляет собой продолжение нашей предыдущей работы, оценивающей вероятность развития музыкальной одаренности на основании 10 генетических вариантов (Kazantseva et al., 2023). Таким образом, наша работа направлена на репликацию вовлеченности расширенной панели генетических вариантов в формирование музыкального таланта у русских из Российской Федерации.

Материалы и методы

Для проведения экспериментальной части исследования были отобраны индивиды, характеризующиеся музыкальной одаренностью, которые были студентами консерваторий (г. Москва) и прошли строгий конкурсный отбор при поступлении, продемонстрировали выдающиеся успехи на вступительных экзаменах по таким испытаниям, как сольфеджио, гармония, полифония, чтение партитур и др., в зависимости от выбранной специальности.

Выборка состояла из индивидов русской этнической принадлежности 18–22 лет ($N = 100$, 66 % женщин, средний возраст 19.36 ± 1.44 года). В контрольную группу вошли студенты высших учебных заведений Москвы и Уфы, русские по этнической принадлежности, соответствующие по возрасту и половому составу выборке музыкантов ($N = 200$, 67 % женщин, средний возраст 19.84 ± 1.85 года). Все испытуемые не наблюдались в психоневрологических учреждениях и отрицали семейную отягощенность психическими расстройствами. Добровольное согласие на участие в исследовании получено от всех респондентов. Исследование одобрено биоэтическим комитетом ИБГ УФИЦ РАН.

Сбор биологического материала (слюны объемом 5 мл) производили в пробирки с консервантом в соответствии с протоколом производителя (Oragene DNA, DNA Genotek, Канада). Последующее выделение ДНК было проведено с использованием наборов (PrepIT, DNA Genotek) с проверкой качества выделенной ДНК на спектрофотометре. Генотипирование изученных SNP осуществлялось методом ПШР в реальном времени по конечной точке на амплификаторе CFX96 (Bio-Rad, США) с применением наборов KASP (LGC Genomics, Великобритания).

Соответствие изучаемого распределения частот генотипов теоретически ожидаемому по закону Харди–Вайнберга наблюдалось в контрольной группе, оно показало отклонение для rs13109270 в гене *PCDH7*, в связи с чем данный локус был исключен из анализа. Статистический анализ включал тестирование различных регрессионных моделей изученных генетических локусов: аддитивной, доминантной, рецессивной, сверхдоминантной и кодоминантной (PLINK v.1.09).

Использование аддитивной модели демонстрирует – является ли эффект тестируемого аллеля накопительным; доминантной модели – обнаруживается ли эффект этого аллеля при наличии хотя бы одной копии (т. е. в гетерозиготном состоянии и гомозиготе по тестируемому аллелю); рецессивной модели – обнаруживается ли эффект анализируемого аллеля только при наличии его двух копий. Сверхдоминантная модель оценивает ситуацию, когда наибольший эффект наблюдается при наличии обоих аллелей (т. е. гетерозиготного генотипа) по сравнению с двумя референсными или двумя альтернативными аллелями (т. е. гомозиготными генотипами). Кодоминантная модель предполагает, что любой генотип оказывает значимый эффект на формирование признака неаддитивно, т. е. независимо от остальных генотипов (Кутихин и др., 2017).

Множественный логистический регрессионный анализ был использован для тестирования различных моделей (все SNP) и создания итоговой математической модели, включающей статистически значимые предикторы и объясняющей наибольший процент вариации в формировании музыкальных способностей (*R* v.4.4.2). Для оценки качества моделей использован информационный критерий Акаике (AIC), свидетельствующий о лучшем качестве модели при меньшей величине критерия AIC. Визуализация наилучшей модели представлена в виде ROC-кривой (receiver operating characteristic) с указанием количественного показателя AUC (area under curve).

Результаты

На первом этапе при анализе ассоциаций генетических вариантов с музыкальностью по отдельности нами подтверждена вовлеченность полиморфного варианта rs3057 в гене *ASAP1* ($p = 0.032$) в формирование музыкальных способностей на уровне статистической значимости (табл. 2). В частности, увеличение шансов на развитие музыкальных способностей было характерно для носителей гетерозиготного генотипа rs3057*СТ в гене *ASAP1* по сравнению с гомозиготными носителями (генотипы ТТ и СС) ($OR = 1.94$, 95 % CI 1.05–3.56), что свидетельствует о наибольшем эффекте именно гетерозиготного генотипа по этому локусу в формировании музыкального таланта. Другие генетические варианты не были ассоциированы на уровне отдельных локусов с предрасположенностью к развитию музыкального таланта ни в одной из проанализированных моделей – аддитивной, доминантной, рецессивной, «модели отклонения от доминантности».

Поскольку развитие музыкальных способностей, как и другой комплексный признак, является результатом взаимодействия белковых продуктов различных генов, на

Таблица 1. Полиморфные локусы, ассоциированные с развитием музыкальных способностей

№ п/п	Регион	Ген (белок)	SNP	Связанный признак	Функция белка	Литературный источник
Полногеномные анализы сцепления (GWLA)						
1	3q21.3	<i>GATA2</i> (GATA-связывающий белок 2)	rs9854612	Восприятие музыки (способность различать высоту звука, длительность и звуковые паттерны)	Участвует в развитии клеток внутреннего уха	Oikkonen et al., 2015
2	4p15.1	<i>PCDH7</i> (протокадгерин)	rs13146789			
3			rs13109270			
4	8q24.21	<i>ASAP1</i> (ГТФаза-активирующий белок)	rs3057	Абсолютный слух	Регулирует мембранный транспорт и ремоделирование цитоскелета	Theusch et al., 2009
5	8q21.11	<i>SBSPON</i> (белок, содержащий домены соматомедина В и тромбоспондина)	rs1007750		Компонент внеклеточного матрикса	
6	4q22.3	<i>UNC5C</i> (рецептор нетрина)	rs9307160	Музыкальные способности	Участвует в удлинении аксонов и миграции клеток; взаимодействует с рецепторами семейства ROBO, связанными с развитием дислексии	Pulli et al., 2008
Полногеномные анализы ассоциаций (GWAS)						
7	3q12.1	<i>DCBLD2</i> (дискоидин)	rs72932726	Толщина извилины Хешля – центральной области слуховой коры – определяет способность воспринимать звуки	Регулирует рост клеток; связывают с задержкой развития	Cai et al., 2014
8	3q21.1-q21.2	<i>KALRN</i> (киназа калирина)	rs333332		Взаимодействует с белком НТТ, экспансия которого – причина болезни Паркинсона; мутации связывают с изменением морфологии нейронов	
9	9p24.2	<i>VLDLR</i> (рецептор липопротеинов низкой плотности)	rs1454626 ^a	Позитивная эволюционная селекция музыкальных способностей	Является мишенью для белка FoxP2, вовлеченного в формирование пения и речи	Liu et al., 2016; ASD Working group et al., 2017
10	3p13	<i>FOXP1</i> (член семейства транскрипционных факторов Forkhead Box P1)	rs6803008		Связан с нарушениями речи, PAC; с восприятием музыки и пением у певчих птиц	
11	2p23	<i>OTOF</i> (отоферлин)	rs4416176 ^b		Участвует в экзоцитозе клеток внутреннего уха; мутации в гене связывают с потерей слуха	
12	12p13.1	<i>GRIN2B</i> (субъединица рецептора глутамата [NMDA] эписилон-2)	rs3764030		Участвует в регуляции синаптической пластичности и обучения; связан с восприятием музыки и пением у певчих птиц	
Функциональные исследования (оценка уровня экспрессии)						
13	7q31.1	<i>FoxP2</i> (член семейства транскрипционных факторов Forkhead Box P2)	rs2396753	Снижение экспрессии нарушает обучение пению у певчих птиц; мутации в гене приводят к аутосомно-доминантному нарушению речи	Транскрипционный фактор, регулирующий экспрессию 300–400 генов, высоко экспрессируется в стриатуме, отвечает за развитие отделов мозга, связанных с речью, во время эмбриогенеза	Shi et al., 2013

Окончание табл. 1

№ п/п	Регион	Ген (белок)	SNP	Связанный признак	Функция белка	Литературный источник
14	11p14.1	<i>BDNF</i> (нейротрофический фактор мозга)	rs6265	Повышение экспрессии в префронтальной коре, миндалине и гиппокампе у трансгенных мышей по гену <i>BDNF</i> (Met/Met) при прослушивании музыки	Участвует в регуляции нейрогенеза и синаптической пластичности	Li et al., 2010
15	4q22.1	<i>SNCA</i> (синуклеин альфа)	rs356168	Повышение экспрессии у людей во время прослушивания классической музыки	Регулируется белком GATA2	Kanduri et al., 2015
16			rs3910105 ^c			
17	5q31.2	<i>EGR1</i> (белок раннего ответа)	rs7729723	Повышение экспрессии при прослушивании и пении у певчих птиц	Транскрипционный регулятор FoxP2	Drnevich et al., 2012

Примечание. Выбраны генетические локусы в генах, ранее продемонстрировавшие связь: ^a с уровнем липопротеидов (Crawford et al., 2008); ^b формированием социальных навыков при расстройствах аутистического спектра (РАС) (Hu et al., 2011); ^c дифференциальной экспрессией гена при различных аллельных вариантах (Koks et al., 2021).

следующем этапе была проведена серия множественных регрессионных анализов, в которую на начальной стадии было включено 16 генетических локусов в качестве предикторов (модель 1 (табл. 3), $\chi^2 = 46.24$, $p = 0.012$). В результате исключения статистически незначимых SNP получена модель, содержащая полиморфные варианты *GATA2* rs9854612, *SNCA* rs356168 и rs3910105, *ASAP1* rs3057 и *VLDLR* rs1454626 (модель 2 (см. табл. 3), $\chi^2 = 24.61$, $p = 0.0018$).

Согласно сконструированной итоговой модели наибольшие шансы развития музыкальных способностей будут реализовываться при одновременном наличии генотипов rs9854612*AG в гене *GATA2* ($p = 0.026$), rs356168*TT ($p = 0.007$) и rs3910105*TT ($p = 0.043$) в гене *SNCA*, rs3057*CT в гене *ASAP1* ($p = 0.027$), rs1454626*AA в гене *VLDLR* ($p = 0.027$).

Таким образом, наибольший генетический эффект, связанный с формированием музыкальных способностей, будет реализовываться при наличии гетерозиготного варианта по сравнению с носителями любого из гомозиготных генотипов (rs3057 в гене *ASAP1*, свёрхдоминантная модель) или носителями двух копий альтернативного аллеля (rs9854612 в гене *GATA2*, кодоминантная модель).

Результаты логистической регрессии также указывают на потенциальный положительный накопительный эффект аллеля Т (в обоих локусах rs356168 и rs3910105 гена *SNCA*, рецессивная модель, будет наблюдаться только при наличии двух копий этого аллеля) и отрицательный накопительный эффект аллеля С (rs1454626 в гене *VLDLR*, доминантная модель, будет наблюдаться при наличии хотя бы одной копии аллеля) на развитие музыкальности.

Создание ROC-кривых и подсчет площади под кривой (AUC, area under curve) свидетельствуют, что модель 1, включающая все 16 SNP, обладает наибольшей прогностической способностью (AUC = 0.889) (см. рисунок), хотя не все включенные предикторы демонстрируют связь с развитием музыкального таланта на уровне статистической значимости. Несмотря на более низкую предиктивную

способность итоговой модели (модель 2) (AUC = 0.791) (см. рисунок), она характеризуется лучшим показателем качества (AIC = 131.31 для модели 1, AIC = 123.94 для модели 2).

Обсуждение

В рамках данного исследования проведен репликативный анализ ассоциаций полиморфных локусов генов, ранее продемонстрировавших свою связь с формированием музыкальных способностей и восприятием музыки. Включение всех изученных генетических локусов в качестве предикторов в регрессионный анализ позволило создать статистически значимую модель, обладающую высокой прогностической способностью (площадь под ROC-кривой = 0.889). Однако статистически наиболее значимой и характеризующейся лучшим качеством являлась итоговая модель, созданная на основании пяти полиморфных локусов: *GATA2* rs9854612, *SNCA* rs356168 и rs3910105, *ASAP1* rs3057 и *VLDLR* rs1454626 (площадь под ROC-кривой = 0.791).

Генетические локусы, идентифицированные в GWLA

Одними из изученных в настоящей работе генетических локусов являются rs9854612, rs13146789 и rs13109270, локализованные в близлежащих областях к генам *GATA2* и *PCDH7* и продемонстрировавшие сцепление с особенностями восприятия музыки на полногеномном уровне (Oikkonen et al., 2015). Известно, что GATA-связывающий белок 2, кодируемый одноименным геном, участвует в развитии волосковых клеток внутреннего уха, которые важны для тонотопического картирования (Oikkonen et al., 2015). Кроме того, GATA2 участвует в дофаминергической нейротрансмиссии и регулирует экспрессию гена альфа-синуклеина (*SNCA*), повышение транскрипции которого, наряду с высвобождением дофамина, наблюдается в процессе прослушивания музыки (Järvelä, 2018), указывая на вовлеченность системы вознаграждения мозга в этот процесс.

Таблица 2. Частоты встречаемости аллелей и генотипов изученных полиморфных локусов среди музыкантов и в контрольной группе и результаты анализа ассоциаций

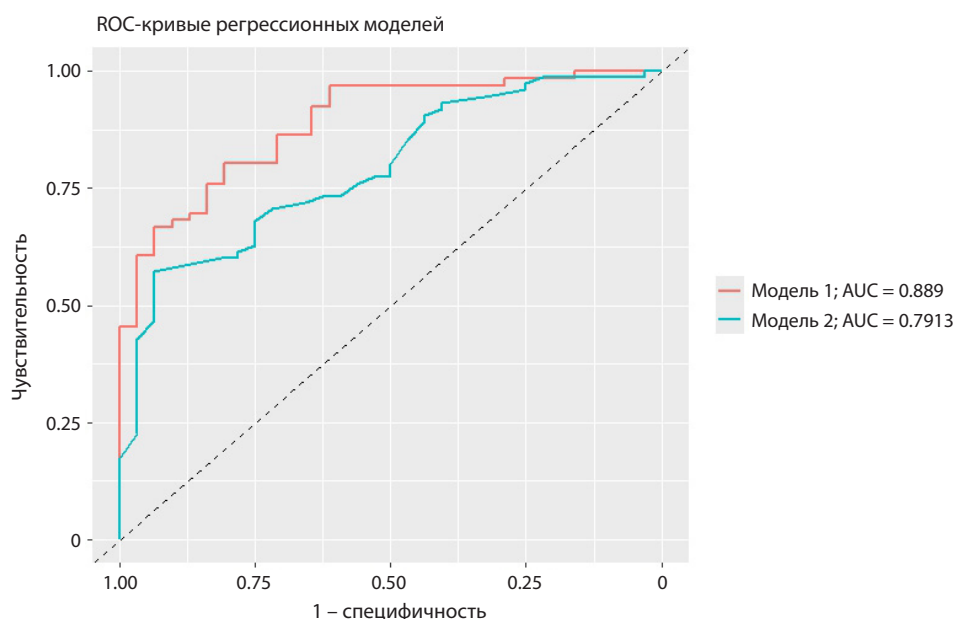
Ген	SNP	Частоты					<i>p</i>	<i>P</i> _{HWE}
		генотипов ^а			аллелей ^б			
<i>OTOF</i>	rs4416176	GG	AG	AA	G	A	0.843	0.977
		0.013	0.253	0.734	0.139	0.861		
		0.010	0.200	0.790	0.110	0.890		
<i>FOXP1</i>	rs6803008	AA	AG	GG	A	G	0.616	0.679
		0.115	0.436	0.449	0.333	0.667		
		0.150	0.510	0.340	0.405	0.595		
<i>DCBLD2</i>	rs72932726	AA	AG	GG	A	G	0.983	0.761
		0.038	0.288	0.674	0.181	0.819		
		0.050	0.317	0.633	0.208	0.792		
<i>KALRN</i>	rs333332	TT	CT	CC	T	C	0.951	0.651
		0.138	0.424	0.438	0.350	0.650		
		0.119	0.416	0.465	0.327	0.673		
<i>GATA2</i>	rs9854612	AA	AG	GG	A	G	0.357	0.631
		0.051	0.449	0.500	0.276	0.724		
		0.057	0.314	0.629	0.214	0.786		
<i>PCDH7</i>	rs13109270	CC	CT	TT	C	T	0.427	< 0.001
		0.324	0.188	0.488	0.419	0.581		
		0.317	0.238	0.445	0.436	0.564		
	rs13146789	TT	TG	GG	T	G	0.816	0.835
		0.202	0.494	0.304	0.449	0.551		
		0.152	0.494	0.354	0.399	0.601		
<i>SNCA</i>	rs356168	CC	CT	TT	C	T	0.897	0.681
		0.175	0.512	0.313	0.431	0.569		
		0.260	0.532	0.208	0.526	0.474		
	rs3910105	CC	CT	TT	C	T	0.110	0.655
		0.291	0.405	0.304	0.494	0.506		
		0.215	0.532	0.253	0.481	0.519		
<i>UNC5C</i>	rs9307160	CC	CT	TT	C	T	0.958	1.000
		0.118	0.448	0.434	0.342	0.658		
		0.079	0.406	0.515	0.282	0.718		
<i>EGR1</i>	rs7729723	GG	AG	AA	G	A	0.441	0.229
		0.227	0.506	0.267	0.480	0.520		
		0.170	0.560	0.270	0.450	0.550		
<i>FoxP2</i>	rs2396753	CC	AC	AA	C	A	0.724	0.410
		0.128	0.487	0.385	0.372	0.628		
		0.152	0.535	0.313	0.419	0.581		
<i>SBSPON</i>	rs1007750	CC	AC	AA	C	A	0.247	0.997
		0.182	0.376	0.442	0.370	0.630		
		0.099	0.426	0.475	0.312	0.688		
<i>ASAP1</i>	rs3057	TT	CT	CC	T	C	0.032	0.842
		0.152	0.645	0.203	0.475	0.525		
		0.228	0.485	0.287	0.470	0.530		
<i>VLDLR</i>	rs1454626	CC	AC	AA	C	A	0.702	0.995
		0.039	0.368	0.593	0.224	0.776		
		0.089	0.426	0.485	0.302	0.698		
<i>BDNF</i>	rs6265	AA	AG	GG	A	G	0.711	0.995
		0.013	0.237	0.750	0.131	0.869		
		0.040	0.313	0.647	0.197	0.803		
<i>GRIN2B</i>	rs3764030	AA	AG	GG	A	G	0.753	0.755
		0.038	0.418	0.544	0.247	0.753		
		0.030	0.343	0.627	0.202	0.798		

Примечание. *P*_{HWE} – уровень значимости при оценке отклонения от равновесия Харди–Вайнберга в контрольной группе; *p* – уровень значимости по данным регрессионного анализа для модели сравнения гетерозиготного генотипа с комбинацией гомозигот (сверхдоминантная модель); указаны частоты генотипов (а) и аллелей (б) для группы музыкантов (верхняя строка) и контрольной группы (нижняя строка) соответственно. Полужирным шрифтом указаны статистически значимые различия.

Таблица 3. Предиктивные модели предрасположенности к развитию музыкальных способностей, выявленные в результате множественного логистического регрессионного анализа

Предиктор	Группа	Референсная группа	Модель 1		Модель 2	
			β	p	β	p
<i>GATA2</i> rs9854612	AG	GG	2.9	0.002	1.2	0.026
<i>SNCA</i> rs356168	TT	CC	3.5	0.004	2.3	0.007
<i>SNCA</i> rs3910105	TT	TC	2.6	0.043	1.5	0.043
<i>ASAP1</i> rs3057	CT	TT+CC	2.2	0.007	1.1	0.027
<i>VLDLR</i> rs1454626	CC+AC	AA	-1.4	0.079	-1.2	0.020
<i>DCBLD2</i> rs72932726	AA+AG	GG	-1.1	0.153	-	-
<i>KALRN</i> rs333332	TT	CC	-1.2	0.238	--	-
<i>FoxP2</i> rs2396753	AC	AA	-1.2	0.149	-	-
<i>PCDH7</i> rs13146789	TG+TT	GG	-0.03	0.970	-	-
<i>UNC5C</i> rs9307160	CT	CC	0.4	0.574	-	-
<i>SBSPPON</i> rs1007750	CC	AA	0.9	0.441	-	-
<i>BDNF</i> rs6265	AG	GG	-1.3	0.084	-	-
<i>GRIN2B</i> rs3764030	AG	GG	1.1	0.166	-	-
<i>EGR1</i> rs7729723	AG	AA	0.01	0.983	-	-
<i>FoxP1</i> rs6803008	AG	GG	-1.1	0.110	-	-
<i>OTOF</i> rs4416176	AG	AA	1.5	0.158	-	-
Псевдо- r^2			0.380		0.188	
χ^2 модели			46.24		24.61	
AIC			131.31		123.94	
p -value модели			0.012		0.0018	

Примечание. r^2 – процент вариации, объясняющий прогностическую силу модели; β – регрессионный коэффициент; AIC – информационный критерий Акаике. Полу жирным шрифтом выделены статистически значимые различия.



Результаты моделирования ROC-кривых для логистических регрессионных моделей, в которых предикторами выступают различные комбинации изученных генетических локусов (модель 1 включает все 16 локусов, модель 2 – пять наиболее значимых локусов в генах *GATA2*, *SNCA*, *ASAP*, *VLDLR*).

Описание переменных, входящих в модели, подробно приведено в табл. 3. В легенде указаны площади под кривыми (AUC) для каждой модели.

В настоящей работе продемонстрирован положительный эффект одновременного присутствия копий референсного и альтернативного аллелей в локусе rs9854612 гена *GATA2* на повышение шансов развития музыкальных способностей. В свою очередь, протокадгеринины регулируют процессы нейрональной миграции, дифференциации и синаптогенеза, участвуют в формировании кохлеарно-ядерного и миндалевидного комплексов (Oikkonen et al., 2015), обуславливая свою роль в развитии музыкальных способностей. Противоположный эффект отмечен при анализе сегрегации делеции кластера генов протокадгерининов в геномной области 5q31.1 в больших родословных, что отражалось в снижении способности к музыкальной креативности (Ukkola-Vuoti et al., 2013).

Интересным представляется недавнее открытие о связи уровня гиперметилирования кластера генов, включая *PCDH7*, в плазме беременных женщин с содержанием свинца в крови, предыдущая беременность которых привела к рождению ребенка с РАС (Aung et al., 2022). Согласно анализу геномной онтологии, проведенному М.Т. Aung с коллегами, концентрация этого токсичного металла связана с такими биологическими процессами, как нейрональное развитие и изменения регуляции иммунной системы, что может приводить к поражению развития нервной системы плода. Поскольку данных о функциональном характере аллельных вариантов изученных локусов в генах *GATA2* и *PCDH7* не опубликовано, невозможно сделать заключение о дифференциальной экспрессии этих генов, сопровождающей развитие музыкального таланта в выборке русских.

При оценке отдельного эффекта генетических локусов мы обнаружили статистически значимое увеличение частоты генотипа rs3057*СТ в гене *ASAP1* у студентов с музыкальными способностями по сравнению с контрольной группой, что позволяет предположить сверхдоминантную модель наследования, характерную для данного локуса, поскольку наибольший положительный эффект наблюдается в случае одновременного наличия референсного и альтернативного аллелей. Изученный полиморфный вариант является регуляторным (Bryzgalov et al., 2013) и ранее был идентифицирован как сцепленный с формированием абсолютного слуха (LOD = 3.46 у европейцев) (Theusch et al., 2009).

Существующие данные указывают на то, что ген *ASAP1* – один из 30 дифференциально экспрессируемых генов в префронтальной коре головного мозга в ответ на лечение синдрома дефицита внимания с гиперактивностью (dela Peña et al., 2014), таким образом свидетельствуя в пользу его вовлеченности в регуляцию когнитивных процессов. Литературные данные также сообщают о связи других полиморфных вариантов гена *ASAP1* с психоэмоциональными особенностями личности в норме и при патологии, включая развитие шизофрении (Goes et al., 2015), когнитивного дефицита (Mega Vascular Cognitive Impairment and Dementia (MEGAVCID) consortium, 2024), уровня образования (Okbay et al., 2022).

Изученный нами полиморфный локус rs1007750 в гене *SBSPON* ранее был идентифицирован как сцепленный с развитием абсолютного слуха (Theusch et al., 2009) и в то

же время обнаружен в числе дифференциально экспрессирующихся генов в постмортальных образцах передней префронтальной коры головного мозга пациентов с шизофренией (Маусох et al., 2009).

Другим включенным в прогностическую модель музыкального таланта генетическим локусом является rs9307160 в гене рецептора нетрина (*UNC5C*), сцепленный с аккумуляцией музыкального таланта в семьях финского происхождения (Pulli et al., 2008). Рецептор нетрина *UNC5C* экспрессируется в дофаминовых нейронах, участвует в передаче сигнала нетрина при миграции нейронов в процессе развития и аксонального наведения (Treccarichi et al., 2024). Предыдущие работы свидетельствуют о связи некоторых мутаций в гене *UNC5C* с развитием семейной формы болезни Альцгеймера, шизофрении, биполярного и депрессивного расстройства и других психических расстройств (Treccarichi et al., 2024) за счет изменения чувствительности нейронов к апоптозу.

Сохранность когнитивных функций в старческом возрасте связывают как с полиморфными вариантами в гене *UNC5C*, так и с изменениями его метилирования и снижением уровня его экспрессии в дорсолатеральной префронтальной коре, что, предположительно, опосредует изменения в составе пресинаптического терминала (White et al., 2017). Несмотря на то что функциональная значимость полиморфного локуса rs9307160 в отношении регуляции экспрессии гена *UNC5C* неизвестна, представленные выше данные указывают на его потенциальную вовлеченность в формирование как когнитивных, так и поведенческих реакций, опосредованных дофаминергической нейротрансмиссией.

Генетические локусы, идентифицированные в GWAS

Включенные в регрессионную модель генетические локусы в генах *VLDLR*, *FOXP1*, *OTOF* и *GRIN2B* изначально были идентифицированы как связанные с позитивной эволюционной селекцией музыкальных способностей (Liu et al., 2016). Ген *VLDLR* кодирует рецептор липопротеинов низкой плотности, вовлеченный в рилиновый сигнальный каскад, и представляет собой мишень для белка FoxP2. Последний является транскрипционным фактором, играющим важную регуляторную роль в процессах формирования вокализации и речи. В частности, нокаутирование гена *FoxP2* способствует снижению уровня целевого белка *VLDLR* у модельных животных, в то время как повышение экспрессии гена *VLDLR* обнаружено в специфической области головного мозга певчих птиц при обучении пению и вокализации (Adam et al., 2016), указывая на потенциальное участие рилинового сигнального каскада в когнитивных процессах, связанных с музыкальностью. Кроме того, увеличение экспрессии генов, находящихся под контролем *FoxP2*, наблюдается в периферической крови у людей при прослушивании музыкальных композиций (Kanduri et al., 2015).

Согласно предыдущим исследованиям, выбранный нами полиморфный локус rs1454626 в гене *VLDLR* (аллель С) ассоциирован с высоким уровнем липопротеинов

и индексом массы тела; причем этот эффект усиливался при наличии «рискового» варианта $\epsilon 4$ в гене аполипопротеина E (*APOE*) (Crawford et al., 2008). Полученные нами результаты об ассоциации аллеля rs1454626*С с более низкой вероятностью формирования музыкальных способностей укладываются в представления о связи когнитивного функционирования с соотношением липопротеинов низкой и высокой плотности (Poliakova, Wellington, 2023) и свидетельствуют в пользу доминантной модели наследования отрицательного эффекта аллеля С на развитие музыкальности.

Изученные в рамках настоящей работы гены транскрипционных факторов *FoxP1* (rs6803008) и *FoxP2* (rs2396753) регулируют экспрессию большого количества генов, включая ген рилинового пути (*VLDLR*). *De novo* мутации в гене *FoxP1* лежат в основе этиологии так называемого FoxP1 синдрома – аутосомно-доминантного заболевания, характеризуемого нарушениями когнитивной и речевой сфер, коммуникации и поведения, включая PAC, СДВГ, тревожные расстройства, и оромоторными дисфункциями (Rappold et al., 2023). Кроме того, белок FoxP1 опосредует вокальные предпочтения и мотивацию к активному запросу на прослушивание вокализации у самок зебровых амадин (Heim et al., 2023), что может указывать на потенциальную роль данного транскрипционного фактора в формировании музыкальности у человека.

Еще одно важное звено процессов когнитивного функционирования и синаптической пластичности – глутаматергическая система, существенным компонентом которой является изученный в рамках настоящего исследования ген *GRIN2B*, кодирующий субъединицу рецептора глутамата. Повышение мРНК этого гена зафиксировано при пении у певчих птиц (в частности, зебровой амадины) (So et al., 2019). Согласно опубликованным данным, проанализированный аллельный вариант rs3764030*А в гене *GRIN2B* также был ассоциирован с улучшением скорости обработки информации вследствие увеличенного уровня экспрессии данного гена (Jiang et al., 2017). По нашим результатам, аллель rs3764030*А при включении в регрессионную модель связан с положительным прогностическим эффектом в отношении развития музыкальных способностей, что подтверждается вышеотмеченными результатами.

Ген отоферлина также был идентифицирован как имеющий селективное преимущество для эволюционного закрепления музыкальных способностей (Liu et al., 2016). Данный ген кодирует трансмембранный белок, участвующий в экзоцитозе внутренних волосковых клеток, указывая на его потенциальную вовлеченность в формирование музыкальности. Поскольку ранее не сообщалось об ассоциации конкретного полиморфного варианта в гене *OTOF* с музыкальными характеристиками, для анализа нами был выбран локус rs4416176, аллельные варианты которого ранее продемонстрировали связь с социализацией у пациентов с PAC (Hu et al., 2011).

Роль гена *OTOF* неоднократно изучалась в контексте его связи с нарушениями слуха, а применение генной терапии в отношении этого гена у больных детей с врожденной

глухотой демонстрировало выраженный положительный эффект на восстановление слуха, улучшение слуховых и речевых способностей и восприятие музыки даже по сравнению с пациентами с кохлеарной имплантацией (Cheng et al., 2025).

Генетические локусы в генах *DCBLD2* (rs72932726) и *KALRN* (rs333332) были выбраны по результатам GWAS как ассоциированные с толщиной извилины Гешля (Cai et al., 2014) – области слуховой коры, участвующей в восприятии звуков и речи, лингвистического тона и регулирующей развитие внутреннего уха. Важно отметить, что для музыкантов характерно увеличение объема серого вещества в правом и левом отделах слуховой коры, в то время как увеличение правой извилины Хешля наблюдается у музыкантов с абсолютным слухом (Wengenroth et al., 2014). Полиморфный локус rs72932726 в гене *DCBLD2*, входящий в итоговую регрессионную модель в нашем исследовании, связан также со структурными изменениями в отделах головного мозга, участвующих в обработке речи и языка (Cai et al., 2014).

Другим изученным геном является *KALRN*, кодирующий киназу калирина, представляющую собой синаптический регулятор, участвующий в морфогенезе дендритов, росте аксонов, коннективности мозга (Parnell et al., 2021). Сообщается о нарушениях регуляции гена *KALRN* при когнитивном дефиците, шизофрении, PAC (Parnell et al., 2021), а аллельный вариант rs333332 в гене *KALRN* демонстрирует ассоциацию с толщиной левой извилины Хешля (Cai et al., 2014).

Полиморфные варианты в дифференциально экспрессирующихся генах

В итоговую регрессионную модель предрасположенности к музыкальности также были выключены варианты генов, ранее демонстрирующих функциональные изменения на уровне генной экспрессии. В частности, снижение экспрессии гена транскрипционного фактора *FoxP2*, играющего важную роль в процессах дифференцировки нейронов, развитии мозга и речи, наблюдалось при нарушении вокализации певчих птиц (Shi et al., 2013), а структурные изменения в этом гене связывают с клинической симптоматикой при шизофрении (Salmón-Gómez et al., 2025) и восприятием речи (Ocklenburg et al., 2013). При этом аллель rs2396753*С, по данным недавнего систематического обзора (Salmón-Gómez et al., 2025), ассоциирован со снижением плотности серого вещества в мозге и встречается статистически значимо чаще у лиц с вербальными галлюцинациями при шизофрении. В то же время наши данные указывают на ассоциацию аллеля rs2396753*С с отсутствием музыкального таланта.

Транскрипционным регулятором гена *FoxP2* является белок раннего ответа EGR1, участвующий в нейрональной пластичности, действие которого опосредовано дифференциальной экспрессией микроРНК miR-23a, b (Nair et al., 2021). Большое число работ отмечает вовлеченность белка EGR1 в формирование памяти и обучения, а его экспрессия в различных отделах головного мозга демон-

стрирует стресс-индуцибельный характер, сопровождая развитие таких психических заболеваний, как шизофрения, депрессивное расстройство и болезнь Альцгеймера (Gallo et al., 2018).

Одним из наиболее часто изучаемых генов, участвующих в регуляции нейрогенеза и синаптической пластичности, в контексте индивидуальных когнитивных способностей и нарушений, является ген нейротрофического фактора головного мозга (*BDNF*), увеличение экспрессии которого – результат прослушивания музыки (Li et al., 2010). По данным нашей модели 1, генотип A/G (Met/Val) полиморфного варианта rs6265 (Val66Met) характеризуется меньшими шансами к проявлению музыкального таланта, по сравнению с генотипом G/G (Val/Val). Большой пласт исследований свидетельствует о том, что аллельный вариант rs6265*Met (кодируется аллелем A) связан с пониженной экспрессией гена, уменьшением количества серого вещества в отделах мозга, отвечающих за память, самоконтроль и эмоциональную сферу (Kunikullaya et al., 2025).

Ранее также был показан положительный эффект музыкального воспроизведения на увеличение уровня *BDNF*, приводя к снижению депрессивной симптоматики (Yeh et al., 2015). Предполагается, что такого рода зависимость может быть обусловлена вовлеченностью локуса rs6265 в регуляцию нейропластичности в слуховой коре головного мозга. При изучении негативности рассогласования (*mismatch negativity*, MMN) как величины, отражающей процесс автоматической детекции ошибок слуховой корой и процессы предвнимания, при выполнении электроэнцефалографии обнаружено, что наиболее значимые изменения в MMN пиках характерны для музыкантов – носителей генотипа Val/Val, по сравнению с музыкантами, имеющими аллель Met (Bonetti et al., 2023).

В свою очередь, воспроизведение музыки затрагивает на молекулярном уровне изменения в экспрессии гена альфа-синуклеина (*SNCA*) (Kanduri et al., 2015). Кодированный белок вовлечен в регуляцию биосинтеза дофамина посредством изменения его обратного захвата из синапса белком-переносчиком, а также демонстрирует связь с этиопатогенезом болезни Паркинсона (БП). На уровне SNP существующие данные указывают на ассоциацию генотипа CC локуса rs356168 в гене *SNCA* с риском развития БП и увеличением уровня альфа-синуклеина во фракции CD45+ клеток периферической крови пациентов (Emelyanov et al., 2018). Предполагается, что локус rs356168 участвует в регуляции соотношения количества длинных (на основе 3'-региона) и коротких транскриптов альфа-синуклеина, определяя таким образом его способность к олигомеризации и манифестации БП (Rhinn et al., 2012).

В нашей работе продемонстрирована вовлеченность альтернативного генотипа rs356168*T/T и генотипа rs3910105*T/T в развитие музыкального таланта в рамках рецессивной модели наследования, предполагающей, что наличие именно двух копий аллеля T будет оказывать благоприятный эффект. Полученные данные являются неслучайными, поскольку согласуются с выводами, опубликованными в недавнем систематическом обзоре (Navarro

et al., 2023), указывающем на связь дофаминергической нейротрансмиссии, уровня альфа-синуклеина, положительного эффекта от прослушивания и воспроизведения музыки (Kanduri et al., 2015; Järvelä, 2018) на клиническую симптоматику при нейродегенеративных заболеваниях.

Кроме того, полученные нами свидетельства о важном кумулятивном эффекте изученных генов согласуются с данными метаанализа U.K. Kunikullaya с коллегами (2025), подтвердившими роль нейротрофического фактора головного мозга, альфа-синуклеина и GATA2 белка в изменении нейрогенеза и нейромедиации вследствие прослушивания и воспроизведения музыкальных произведений. Последнее инициирует увеличение уровня нейротрофинов, нейротропекторов, регуляторов синаптической пластичности, улучшает иммунные функции и снижает стресс.

Проведенное нами исследование имеет ряд ограничений. Во-первых, проанализированная выборка является небольшой по размеру, тем не менее она гомогенна по возрастному и этническому составу, уровню музыкального образования. Во-вторых, количество изученных генетических вариантов ограничено и диктует необходимость его расширения. Кроме того, некоторые генетические локусы взяты на основе литературных данных об их ассоциации со схожими фенотипами без информации об их функциональной значимости. В-третьих, несмотря на многофакторный характер манифестации музыкальных способностей, мы не имели данных для проведения тематического моделирования с учетом потенциальных средовых предикторов, таких как качественная и количественная специфика музыкального образования в детстве, наличие музыкального окружения, социально-экономический статус и др. В-четвертых, необходимо учесть пилотный характер настоящей работы и недостаточную статистическую мощность при анализе предиктивной модели, включающей 16 SNP, что может также отражаться в наличии ошибок I и II рода.

Дальнейшие исследования в этой области следует сфокусировать на расширении панели изучаемых генетических локусов в отношении музыкальных способностей и оценке их функциональной значимости в контексте регуляции экспрессии генов.

Заключение

В рамках проведения репликативного анализа ассоциации ряда генетических локусов, идентифицированных ранее на выборках европейского происхождения, создана прогностическая модель, включающая пять однонуклеотидных вариантов, на достаточном уровне чувствительности и специфичности оценивающая предрасположенность к развитию музыкальности у русских по этнической принадлежности.

Несмотря на то что изначально полиморфные локусы нами были выбраны на основании данных различных методических подходов (GWAS, GWLS, дифференциальная экспрессия), изученные гены зачастую являются пересекющимися, а кодируемые ими белковые продукты включены в одинаковые молекулярные пути. Кроме того, значительная часть из проанализированных генов кодиру-

ет транскрипционные факторы, таким образом указывая на потенциальную вовлеченность различных молекулярных путей, регулируемых данными факторами, в формирование музыкальности.

Полученные нами результаты опосредованно свидетельствуют о взаимодействии анализируемых генов, подтверждая, что формирование музыкальных способностей связано с особенностями дофаминергической и ГАМКергической нейротрансмиссии, регуляцией синаптической пластичности, нейрогенеза и рилинового сигнального каскада. При этом отмечается общность молекулярно-генетических факторов, участвующих в этиопатогенезе шизофрении, когнитивных нарушений, РАС, аффективных расстройств и развитии музыкальной одаренности.

Список литературы / References

- Айкина Л.П. К вопросу о развитии музыкальных способностей школьников. *Мир науки, культуры, образования*. 2017;3(64): 221-223
[Aikina L.P. On the development of children's musical abilities. *Mir Nauki, Kul'tury, Obrazovaniya = World Sci Cult Educ*. 2017;3(64): 221-223 (in Russian)]
- Казанцева А.В. Молекулярно-генетические основы черт темперамента и личности. Автореф. дис... канд. биол. наук. Уфа, 2008
[Kazantseva A.V. Molecular grounds of temperament and personal features: Cand. Sci. (Biol.) Dissertation. Ufa, 2008 (in Russian)]
- Кутихин А.Г., Южалин А.Е., Понасенко А.В. Современные тенденции статистической обработки данных и представления результатов в кандидатных генетико-эпидемиологических исследованиях. *Фундаментальная и клиническая медицина*. 2017;2(2): 77-82. doi 10.23946/2500-0764-2017-2-2-77-82
[Kutikhin A.G., Yuzhalin A.E., Ponasenko A.V. How to analyze and present genetic epidemiology data in candidate studies. *Fundamental'naya i Klinicheskaya Meditsina = Fundamental and Clinical Medicine*. 2017;2(2):77-82. doi 10.23946/2500-0764-2017-2-2-77-82 (in Russian)]
- Adam I., Mendoza E., Kobalz U., Wohlgemuth S., Scharff C. FoxP2 directly regulates the reelin receptor *VLDLR* developmentally and by singing. *Mol Cell Neurosci*. 2016;74:96-105. doi 10.1016/j.mcn.2016.04.002
- Aung M.T., Bakulski K.M., Feinberg J.I., F. Dou J., D. Meeker J., Mukherjee B., Loch-Carusio R., Ladd-Acosta C., Volk H.E., Croen L.A., Hertz-Picciotto I., Newschaffer C.J., Fallin M.D. Maternal blood metal concentrations and whole blood DNA methylation during pregnancy in the Early Autism Risk Longitudinal Investigation (EARLI). *Epigenetics*. 2022;17(3):253-268. doi 10.1080/15592294.2021.1897059
- Autism Spectrum Disorders Working Group of The Psychiatric Genomics Consortium. Meta-analysis of GWAS of over 16,000 individuals with autism spectrum disorder highlights a novel locus at 10q24.32 and a significant overlap with schizophrenia. *Mol Autism*. 2017;8:21. doi 10.1186/s13229-017-0137-9
- Bonetti L., Bruzzone S.E.P., Paunio T., Kantojärvi K., Kliuchko M., Vuust P., Palva S., Brattico E. Moderate associations between *BDNF* Val66Met gene polymorphism, musical expertise, and mismatch negativity. *Heliyon*. 2023;9(5):e15600. doi 10.1016/j.heliyon.2023.e15600
- Bryzgalov L.O., Antontseva E.V., Matveeva M.Y., Shilov A.G., Kashina E.V., Mordvinov V.A., Merkulova T.I. Detection of regulatory SNPs in human genome using ChIP-seq ENCODE data. *PLoS One*. 2013;8(10):e78833. doi 10.1371/journal.pone.0078833
- Cai D.C., Fonteijn H., Guadalupe T., Zwiers M., Wittfeld K., Teumer A., Hoogman M., ... Homuth G., Fisher S.E., Grabe H.J., Francks C., Hagoort P. A genome-wide search for quantitative trait loci affecting the cortical surface area and thickness of Heschl's gyrus. *Genes Brain Behav*. 2014;13(7):675-685. doi 10.1111/gbb.12157
- Cheng X., Zhong J., Zhang J., Cui C., Jiang L., Liu Y.W., Chen Y., ... Wang W., Chen B., Chen Z.Y., Li H., Shu Y. Gene therapy vs cochlear implantation in restoring hearing function and speech perception for individuals with congenital deafness. *JAMA Neurol*. 2025;82(9): 941-951. doi 10.1001/jamaneurol.2025.2053
- Conard N.J., Malina M., Münzel S.C. New flutes document the earliest musical tradition in southwestern Germany. *Nature*. 2009; 460(7256):737-740. doi 10.1038/nature08169
- Crawford D.C., Nord A.S., Badzioch M.D., Ranchalis J., McKinstry L.A., Ahearn M., Bertucci C., ... Schellenberg G.D., Nickerson D.A., Heagerty P.J., Wijsman E.M., Jarvik G.P. A common *VLDLR* polymorphism interacts with *APOE* genotype in the prediction of carotid artery disease risk. *J Lipid Res*. 2008;49(3):588-596. doi 10.1194/jlr.M700409-JLR200
- dela Peña I., Kim H.J., Sohn A., Kim B.N., Han D.H., Ryu J.H., Shin C.Y., Noh M., Cheong J.H. Prefrontal cortical and striatal transcriptional responses to the reinforcing effect of repeated methylphenidate treatment in the spontaneously hypertensive rat, animal model of attention-deficit/hyperactivity disorder (ADHD). *Behav Brain Funct*. 2014;10:17. doi 10.1186/1744-9081-10-17
- Drnevich J., Replogle K.L., Lovell P., Hahn T.P., Johnson F., Mast T.G., Nordeen E., ... Ball G.F., Brenowitz E.A., Wade J., Mello C.V., Clayton D.F. Impact of experience-dependent and -independent factors on gene expression in songbird brain. *Proc Natl Acad Sci USA*. 2012;109(Suppl. 2):17245-17252. doi 10.1073/pnas.1200655109
- Emelyanov A., Kulabukhova D., Garaeva L., Senkevich K., Verbitskaya E., Nikolaev M., Andoskin P., ... Timofeeva A., Prakhova L., Ilves A., Vlasova I., Pchelina S. SNCA variants and alpha-synuclein level in CD45+ blood cells in Parkinson's disease. *J Neurol Sci*. 2018;395:135-140. doi 10.1016/j.jns.2018.10.002
- Gallo F.T., Kathe C., Morici J.F., Medina J.H., Weisstaub N.V. Immediate early genes, memory and psychiatric disorders: focus on *c-fos*, *Egr1* and *arc*. *Front Behav Neurosci*. 2018;12:79. doi 10.3389/fnbeh.2018.00079
- Goes F.S., McGrath J., Avramopoulos D., Wolyniec P., Pirooznia M., Ruczinski I., Nestadt G., ... Lencz T., Darvasi A., Mülle J.G., Warren S.T., Pulver A.E. Genome-wide association study of schizophrenia in Ashkenazi Jews. *Am J Med Genet B Neuropsychiatr Genet*. 2015;168(8):649-659. doi 10.1002/ajmg.b.32349
- Heim F., Fisher S.E., Scharff C., Ten Cate K., Riebel K. Effects of cortical FoxP1 knockdowns on learned song preference in female zebra finches. *eNeuro*. 2023;10(3):ENEURO.0328-22.2023. doi 10.1523/ENEURO.0328-22.2023
- Hu V.W., Addington A., Hyman A. Novel autism subtype-dependent genetic variants are revealed by quantitative trait and subphenotype association analyses of published GWAS data. *PLoS One*. 2011;6(4): e19067. doi 10.1371/journal.pone.0019067
- Järvelä I. Genomics studies on musical aptitude, music perception, and practice. *Ann N Y Acad Sci*. 2018. doi 10.1111/nyas.13620
- Jiang Y., Lin M.K., Jicha G.A., Ding X., McIlwraith S.L., Fardo D.W., Broster L.S., Schmitt F.A., Kryscio R., Lipsky R.H. Functional human *GRIN2B* promoter polymorphism and variation of mental processing speed in older adults. *Aging*. 2017;9(4):1293-1306. doi 10.18632/aging.101228
- Kanduri C., Kuusi T., Ahvenainen M., Philips A.K., Lähdesmäki H., Järvelä I. The effect of music performance on the transcriptome of professional musicians. *Sci Rep*. 2015;5:9506. doi 10.1038/srep09506
- Kazantseva A.V., Enikeeva R.F., Toropova A.V., Zakharov I.M., Ismatullina V.I., Khusnutdinova E.K., Malykh S.B. A replication study of genetic variants associated with high-level musical aptitude. *Res Results Biomed*. 2023;9(2):181-190. doi 10.18413/2658-6533-2023-9-2-0-3
- Koks S., Pfaff A.L., Bubb V.J., Quinn J.P. Transcript variants of genes involved in neurodegeneration are differentially regulated by the

- APOE and MAPT haplotypes. *Genes (Basel)*. 2021;12(3):423. doi 10.3390/genes12030423
- Kunikullaya U.K., Pranjić M., Rigby A., Pallás-Ferrer I., Anand H., Kunnavi R., Jaschke A.C. The molecular basis of music-induced neuroplasticity in humans: a systematic review. *Neurosci Biobehav Rev*. 2025;175:106219. doi 10.1016/j.neubiorev.2025.106219
- Li W.J., Yu H., Yang J.M., Gao J., Jiang H., Feng M., Zhao Y.X., Chen Z.Y. Anxiolytic effect of music exposure on BDNF^{Met/Met} transgenic mice. *Brain Res*. 2010;1347:71-79. doi 10.1016/j.brainres.2010.05.080
- Liu X., Kanduri C., Oikkonen J., Karma K., Raijas P., Ukkola-Vuoti L., Teo Y.Y., Järvelä I. Detecting signatures of positive selection associated with musical aptitude in the human genome. *Sci Rep*. 2016; 6:21198. doi 10.1038/srep21198
- Maycox P.R., Kelly F., Taylor A., Bates S., Reid J., Logendra R., Barnes M.R., ... Akbar M.T., Hirsch S., Mortimer A.M., Barnes T.R., de Belleroche J. Analysis of gene expression in two large schizophrenia cohorts identifies multiple changes associated with nerve terminal function. *Mol Psychiatry*. 2009;14(12):1083-1094. doi 10.1038/mp.2009.18
- Mega Vascular Cognitive Impairment and Dementia (MEGAVID) consortium. A genome-wide association meta-analysis of all-cause and vascular dementia. *Alzheimers Dement*. 2024; 20(9):5973-5995. doi 10.1002/alz.14115
- Nair P.S., Raijas P., Ahvenainen M., Philips A.K., Ukkola-Vuoti L., Järvelä I. Music-listening regulates human microRNA expression. *Epigenetics*. 2021;16(5):554-566. doi 10.1080/15592294.2020.1809853
- Navarro L., Gómez-Carballa A., Pischedda S., Montoto-Louzao J., Viz-Lasheras S., Camino-Mera A., Hinault T., Martínón-Torres F., Salas A. Sensogenomics of music and Alzheimer's disease: an interdisciplinary view from neuroscience, transcriptomics, and epigenomics. *Front Aging Neurosci*. 2023;15:1063536. doi 10.3389/fnagi.2023.1063536
- Ocklenburg S., Arning L., Gerding W.M., Epplen J.T., Güntürkün O., Beste C. *FOXP2* variation modulates functional hemispheric asymmetries for speech perception. *Brain Lang*. 2013;126(3):279-284. doi 10.1016/j.bandl.2013.07.001
- Oikkonen J., Huang Y., Onkamo P., Ukkola-Vuoti L., Raijas P., Karma K., Vieland V.J., Järvelä I. A genome-wide linkage and association study of musical aptitude identifies loci containing genes related to inner ear development and neurocognitive functions. *Mol Psychiatry*. 2015;20(2):275-282. doi 10.1038/mp.2014.8
- Okbay A., Wu Y., Wang N., Jayashankar H., Bennett M., Nehzati S.M., Sidorenko J., ... Turley P., Visscher P.M., Beauchamp J.P., Benjamin D.J., Young A.I. Polygenic prediction of educational attainment within and between families from genome-wide association analyses in 3 million individuals. *Nat Genet*. 2022;54(4):437-449. doi 10.1038/s41588-022-01016-z
- Parnell E., Shapiro L.P., Voorn R.A., Forrest M.P., Jalloul H.A., Loizozo D.D., Penzes P. KALRN: a central regulator of synaptic function and synaptopathies. *Gene*. 2021;768:145306. doi 10.1016/j.gene.2020.145306
- Poliakova T., Wellington C.L. Roles of peripheral lipoproteins and cholesterol ester transfer protein in the vascular contributions to cognitive impairment and dementia. *Mol Neurodegener*. 2023;18(1):86. doi 10.1186/s13024-023-00671-y
- Pulli K., Karma K., Norio R., Sistonen P., Göring H.H., Järvelä I. Genome-wide linkage scan for loci of musical aptitude in Finnish families: evidence for a major locus at 4q22. *J Med Genet*. 2008;45(7): 451-456. doi 10.1136/jmg.2007.056366
- Rappold G., Siper P., Kostic A., Braden R., Morgan A., Koene S., Kolvezon A. FOXP1 syndrome. In: GeneReviews® [Internet]. Seattle (WA): University of Washington, 2023
- Rhinn H., Qiang L., Yamashita T., Rhee D., Zolin A., Vanti W., Abe-liovich A. Alternative α -synuclein transcript usage as a convergent mechanism in Parkinson's disease pathology. *Nat Commun*. 2012; 3:1084. doi 10.1038/ncomms2032
- Salmón-Gómez G., Suárez-Pinilla P., Setién-Suero E., Martínez-Asensi C., Ayesa-Arriola R. FoxP2 and Schizophrenia: a systematic review. *J Psychiatr Res*. 2025;190:205-215. doi 10.1016/j.jpsychires.2025.07.016
- Shi Z., Luo G., Fu L., Fang Z., Wang X., Li X. miR-9 and miR-140-5p target *FoxP2* and are regulated as a function of the social context of singing behavior in zebra finches. *J Neurosci*. 2013;33(42):16510-16521. doi 10.1523/JNEUROSCI.0838-13.2013
- So L.Y., Munger S.J., Miller J.E. Social context-dependent singing alters molecular markers of dopaminergic and glutamatergic signaling in finch basal ganglia Area X. *Behav Brain Res*. 2019;360:103-112. doi 10.1016/j.bbr.2018.12.004
- Theusch E., Basu A., Gitschier J. Genome-wide study of families with absolute pitch reveals linkage to 8q24.21 and locus heterogeneity. *Am J Hum Genet*. 2009;85(1):112-119. doi 10.1016/j.ajhg.2009.06.010
- Treccarichi S., Failla P., Vinci M., Musumeci A., Gloria A., Vasta A., Calabrese G., Papa C., Federico C., Saccone S., Cali F. *UNC5C*: novel gene associated with psychiatric disorders impacts dysregulation of axon guidance pathways. *Genes*. 2024;15(3):306. doi 10.3390/genes15030306
- Ukkola-Vuoti L., Kanduri C., Oikkonen J., Buck G., Blancher C., Raijas P., Karma K., Lähdesmäki H., Järvelä I. Genome-wide copy number variation analysis in extended families and unrelated individuals characterized for musical aptitude and creativity in music. *PLoS One*. 2013;8(2):e56356. doi 10.1371/journal.pone.0056356
- Wengenroth M., Blatow M., Heinecke A., Reinhardt J., Stippich C., Hofmann E., Schneider P. Increased volume and function of right auditory cortex as a marker for absolute pitch. *Cereb Cortex*. 2014; 24(5):1127-1137. doi 10.1093/cercor/bhs391
- White C.C., Yang H.S., Yu L., Chibnik L.B., Dawe R.J., Yang J., Klein H.U., ... Honer W.G., Sperling R.A., Schneider J.A., Bennett D.A., De Jager P.L. Identification of genes associated with dissociation of cognitive performance and neuropathological burden: multistep analysis of genetic, epigenetic, and transcriptional data. *PLoS Med*. 2017;14(4):e1002287. doi 10.1371/journal.pmed.1002287
- Yeh S.H., Lin L.W., Chuang Y.K., Liu C.L., Tsai L.J., Tsuei F.S., Lee M.T., Hsiao C.Y., Yang K.D. Effects of music aerobic exercise on depression and brain-derived neurotrophic factor levels in community dwelling women. *Biomed Res Int*. 2015;2015:135893. doi 10.1155/2015/135893

Конфликт интересов. Авторы заявляют об отсутствии конфликта интересов.

Поступила в редакцию 19.09.2025. После доработки 06.02.2026. Принята к публикации 25.02.2026.