

УДК 159.9:159.94:159.923

## ВЛИЯНИЕ ПОЛИМОРФИЗМА АЛЛЕЛЕЙ СЕРТОНИНОВОГО ТРАНСПОРТЕРА НА ИНДИВИДУАЛЬНЫЕ ОСОБЕННОСТИ МОЗГОВОЙ ГЕМОДИНАМИКИ У ЛЮДЕЙ В УСЛОВИЯХ ЭКСПЕРИМЕНТАЛЬНОЙ ПАРАДИГМЫ «СТОП-СИГНАЛ»

© 2014 г. Е.Д. Петровский<sup>1,3</sup>, А.Н. Савостьянов<sup>2,3,5,6</sup>, А.А. Савелов<sup>1</sup>,  
В.С. Науменко<sup>3</sup>, Н.А. Синякова<sup>3</sup>, Е.А. Левин<sup>4</sup>, С.С. Таможников<sup>2</sup>,  
А.А. Тулупов<sup>1,5</sup>, В.А. Мордвинов<sup>3</sup>, Н.А. Колчанов<sup>3</sup>, Л.И. Афтанас<sup>2</sup>

<sup>1</sup> Федеральное государственное бюджетное учреждение науки Институт «Международный томографический центр» Сибирского отделения Российской академии наук, Новосибирск, Россия, e-mail: alexander.savostyanov@gmail.com;

<sup>2</sup> Федеральное государственное бюджетное учреждение

Научно-исследовательский институт физиологии и фундаментальной медицины Сибирского отделения Российской академии медицинских наук, Новосибирск, Россия;

<sup>3</sup> Федеральное государственное бюджетное учреждение науки Институт цитологии и генетики Сибирского отделения Российской академии наук, Новосибирск, Россия;

<sup>4</sup> Федеральное государственное бюджетное учреждение

«Новосибирский научно-исследовательский институт патологии кровообращения им. акад. Е.Н. Мешалкина» Министерства здравоохранения Российской Федерации, Новосибирск, Россия;

<sup>5</sup> Федеральное государственное автономное образовательное учреждение высшего образования «Новосибирский национальный исследовательский государственный университет», Новосибирск, Россия;

<sup>6</sup> Федеральное государственное автономное образовательное учреждение высшего образования «Национальный исследовательский Томский государственный университет», Томск, Россия

Поступила в редакцию 27 октября 2014 г. Принята к публикации 11 ноября 2014 г.

В работе исследуется влияние полиморфных вариаций гена, кодирующего транспортер серотонина (5-НТТ), на индивидуальные особенности мозговой гемодинамики, выявляемые при помощи фМРТ в условиях выполнения заданий экспериментальной парадигмы «Стоп-сигнал». Полиморфные варианты гена 5-НТТ определялись при помощи аллель-специфичной ПЦР с использованием ДНК, выделенной из крови испытуемых, в качестве матрицы. Всего обследовано 24 испытуемых (8 человек с генотипом LL, 8 – с генотипом LS и 8 – с генотипом SS). В эксперименте испытуемые либо нажимали на кнопку после появления целевого стимула (условие Go), либо подавляли уже подготовленное движение (условие Stop). Связанные с генотипом различия наблюдались в гемодинамических ответах, регистрируемых в областях клина (затылочная доля коры головного мозга), а также медиальной лобной и нижней лобной извилин (лобные доли коры головного мозга). Носители генотипа SS показали достоверно больший контраст между фМРТ ответами в условиях Go и Stop по сравнению с носителями генотипов LL и LS, что может быть интерпретировано как показатель большей выраженности у них активационных процессов и сниженной способности к подавлению неадекватных движений. Гипотетически, люди с генотипом SS имеют преимущество перед людьми с генотипами LL и LS в условиях принятия решения при нехватке времени, однако они хуже справляются с ситуациями, требующими подавления неадекватных поведенческих ответов.

**Ключевые слова:** фМРТ, полиморфные варианты гена серотонинового транспортера, исполнительный контроль над поведением, «Стоп-сигнал» парадигма.

## ВВЕДЕНИЕ

Способность произвольно управлять вниманием, направленным на объекты внешнего мира, и реализовывать сложные действия в соответствии с мотивациями и объективными обстоятельствами получила название «исполнительного контроля над поведением» (Ramautar *et al.*, 2006). Исполнительный контроль над поведением может быть представлен как результат взаимодействия двух базовых процессов – активации и торможения движений (Verbruggen, Logan, 2008, 2009). Соответственно, выделяются активационный контроль, связанный с выполнением целенаправленного движения для удовлетворения ведущей мотивации, и тормозный контроль, направленный на подавление движений, если они стали неадекватными сложившейся ситуации.

Исследовательский интерес к пониманию роли различных факторов в организации взаимодействия между активационными и тормозными процессами в головном мозге вызван тем, что нарушение такого взаимодействия является симптомом многочисленных неврологических или психиатрических патологий, таких как болезнь Паркинсона (Beste *et al.*, 2009), детская гиперактивность (Alderson *et al.*, 2007), посттравматические или постоперационные расстройства поведения (Dyachkov *et al.*, 2012), импульсивный синдром, тревожно-депрессивные расстройства или алкогольные психозы (Li *et al.*, 2009). При этом развитие патологии может быть связано с нарушением способности либо к выполнению целенаправленного движения, либо в механизмах подавления неадекватных моторных ответов. Исследования активационно-тормозного баланса при регуляции поведения, проводимые на здоровых испытуемых, могут выявить факторы риска, способствующие возникновению одного из таких нарушений при патологии. Кроме того, индивидуальные особенности в соотношении таких процессов могут служить основой для прогнозирования рисков суцидов, алкогольной зависимости и социально опасного поведения (Nom *et al.*, 2003).

Экспериментальным методом, позволяющим изучать динамику взаимоотношений между разными субпроцессами, входящими в исполнительный контроль над поведением, является па-

радигма «Стоп-сигнал» (ССП) (Lappin, Erikson, 1966). SSP включает в себя два накладывающихся друг на друга задания: 1) необходимость быстро и точно выполнять движение после появления одного из нескольких целевых стимулов и 2) необходимость подавить уже начатое или подготавливаемое движение после появления запрещающего сигнала (запрещающие сигналы при этом появляются только в части проб). Согласно модели «конских скачек» (Band *et al.*, 2003), в обоих условиях SSP возникает конкуренция между активационными и тормозными процессами за ресурсы мозга. В случае победы активационных процессов человек выполняет движение, а при победе тормозных процессов движение не совершается.

ССП широко использовалась в большом количестве исследований, проведенных на основе анализа поведенческих результатов, таких как скорость реакции или количество неверных решений (Alderson *et al.*, 2007). Также SSP применялась в исследованиях с использованием техники функциональной магнитно-резонансной томографии (фМРТ), согласно которым активация и торможение движений связаны одновременно с затылочно-теменными и лобными отделами коры головного мозга (Ridderinkhof *et al.*, 2004; Ramautar *et al.*, 2006). При помощи анализа электроэнцефалограммы (ЭЭГ), регистрируемой в условиях SSP, было выявлено, что подавление движения связано с увеличением мощности медленно-волновой (преимущественно дельта) осцилляторной активности мозга, тогда как активация движений сильнее отражена в снижении мощности более высокочастотной (альфа и бета) активности (Knyazev *et al.*, 2008; Savostyanov *et al.*, 2009; Tsai *et al.*, 2014). Однако также были выявлены процессы, такие как направленное внимание или перцепция стимулов, которые вовлекаются как в активационные, так и в тормозные процессы.

ССП широко применяется для обследований как здоровых испытуемых, так и клинических пациентов (Dimoska *et al.*, 2006; Alderson *et al.*, 2007). В частности, было показано, что мозговая активность в условиях SSP различается у людей с высокой и низкой личностной тревожностью (Savostyanov *et al.*, 2009). Однако до настоящего времени не было проведено исследований, устанавливающих взаимосвязь между

генетическими особенностями испытуемых и индивидуальными отличиями в паттернах их мозговой активности в условиях ССП.

Одним из наиболее активно изучаемых генетических маркеров, определяющих индивидуальные различия в контроле над поведением, является серотониновый транспортер (5-НТТ), который регулирует силу и продолжительность действия серотонина на специфические рецепторы (Blakely *et al.*, 1994; Lesch, 1997). Серотониновый транспортер человека кодируется геном (*SLC6A4*), локализованным на 17-й хромосоме (Gelernter *et al.*, 1995). У человека промотор гена 5-НТТ содержит расположенные в –1000 п.н. от сайта инициации транскрипции вариабельные повторы элементов длиной 22 п.н. (5-НТТLPR полиморфизм). Длинный аллель (L) состоит из 16, а короткий (S) из 14 повторов (Murphy *et al.*, 2004). Хорошо исследована связь полиморфизма 5-НТТLPR с тревожностью (Lesch *et al.*, 1996; Greenberg *et al.*, 2000), депрессией и биполярным расстройством (Collier *et al.*, 1996; Gonda, Bagdy, 2006; Gonda, 2008; Karg *et al.*, 2011), чувствительностью к антидепрессантам (Durham *et al.*, 2004; Porcelli *et al.*, 2012), риском депрессии и суицидом (Veenstra-VanderWeele *et al.*, 2000; Kato, 2007). Можно предположить, что здоровые люди, различающиеся по генотипу серотонинового транспортера, будут также различаться по своим способностям к контролю над поведением в условиях ССП, что будет отражено на показателях их мозговой активности.

Целью настоящей работы является сравнение паттернов мозговой гемодинамики, регистрируемых при помощи фМРТ, у людей с различными полиморфными вариантами гена серотонинового транспортера.

### ИСПЫТУЕМЫЕ И ПРОЦЕДУРА ФУНКЦИОНАЛЬНОГО МРТ ИССЛЕДОВАНИЯ

фМРТ исследование было проведено на 1,5 Тл магнитно-резонансном томографе Achieva Nova Dual (Philips, Нидерланды) в Международном томографическом центре СО РАН. В эксперименте участвовало 24 человека (10 мужчин, 14 женщин, средний возраст  $23,5 \pm 2,1$  года). Все участники были студентами или выпускниками Новосибирского государственного университета. Испытуе-

мые были отобраны из большой группы людей, у которых предварительно была взята проба крови (объемом 30 мл) для последующего выделения ДНК и оценки индивидуальных полиморфных вариантов 5-НТТ гена. Геномная ДНК была выделена при помощи набора для выделения ДНК из проб крови (Бюосилика, Россия). Частоты короткого (S) и длинного (L) аллелей гена, кодирующего транспортер серотонина, были определены при помощи аллель-специфичной ПЦР с использованием 5'-ggcgttgccgctctgaattgc-3' или 5'-gaggactgagctggacaaccsac-3' праймеров (Lesch *et al.*, 1996) и геномной ДНК испытуемых в качестве матрицы. Продукты ПЦР разделяли при помощи электрофореза в 3 %-м агарозном геле.

Для участия в МРТ обследовании было приглашено 8 человек с генотипом LL (4 мужчины и 4 женщины), 8 человек с генотипом LS (4 мужчины и 4 женщины) и 8 человек с генотипом SS (2 мужчины и 6 женщин). Перед проведением обследования все испытуемые давали письменное информированное согласие на участие в исследовании в соответствии с этическими требованиями Хельсинской декларации Всемирной медицинской ассоциации.

Экспериментальная парадигма «Стоп-сигнал» была оформлена в виде компьютерной игры, в ходе которой участники должны были имитировать стрельбу по мишеням. На экране монитора испытуемым в случайном порядке предъявлялись два визуальных стимула («олень» или «танк»), которые было необходимо «поразить выстрелом». Им предлагалось нажимать на кнопку левой рукой после появления оленя (что соответствовало выстрелу из арбалета) или правой рукой после появления танка (что соответствовало выстрелу из противотанкового ружья). Время презентации целевого сигнала на экране монитора было ограничено 2 000 мс. Испытуемый был инструктирован нажимать на кнопку как можно быстрее, до того как стимул исчезнет с экрана. Временные интервалы между целевыми стимулами случайно варьировались в промежутке от 4 до 10 с (в среднем 7 с). В примерно 23 % случаев после появления целевого стимула был представлен стоп-сигнал (красный квадрат с надписью «Stop» в середине целевого стимула), который означал необходимость прервать движение. Первые 30 предъявлений целевого стимула

не сопровождалось появлением стоп-сигнала у всех испытуемых. Для этих проб компьютер автоматически вычислял среднее время реакции испытуемого на стимул. Затем стоп-сигналы подавались с вероятностью 35 % и задержкой в 10, 20, 70 и 80 % от среднего времени реакции. Большинство испытуемых успевало подавить движение после коротколатентных стоп-сигналов и не успевало остановиться после длиннолатентных стоп-сигналов. Если испытуемый правильно нажимал на кнопку после появления целевого стимула, ему прибавлялись игровые очки, что отмечалось на специальном счетчике. Если испытуемый пропускал нажатие, неправильно выбирал оружие или давил на кнопку после стоп-сигнала, его счет понижался.

Презентация стимулов и запись точного времени реакции испытуемых в ходе исследования велись при помощи программы Hunt, реализованной в программной среде Inquisit 4 (Millisecond Software). В ходе эксперимента в начале каждой сессии были получены анатомические изображения высокого разрешения с помощью T1-взвешенной Turbo Field Echo (TFE) последовательности (матрица  $256 \times 256$ , 64 среза, размер воксела  $1 \times 1 \times 2$  мм); для получения фМРТ изображений использовалась Echo planar imaging (EPI) последовательность (матрица  $64 \times 64$ , 35 срезов, размер воксела  $4 \times 4 \times 4$  мм, время повторения TR = 3500 мс, время эха TE = 50 мс) с подавлением сигнала от жировой ткани по методике SPIR, 200 трехмерных кадров общей длительностью 700 с. Для регистрации сигналов использовались 6 головных элементов нейроваскулярной приемной катушки NV-16.

Обработка было выполнена в программном пакете Statistical parametric mapping (SPM8) (Friston *et al.*, 2007), исполняемом в среде Matlab (Mathworks Inc.). Используются стандартные значения параметров, если не указано иначе.

Было скорректировано взаимное расположение кадров для устранения последствий произвольных движений головой участников эксперимента, после чего изображения были приведены к стандартному координатному пространству (MNI, Montreal Neurological Institute) с изотропным разрешением 2 мм и сглажены пространственным фильтром с гауссовым ядром с шириной на полувысоте 8 мм. После

этого к данным был применен фильтр высоких частот с периодом отсечения 128 с.

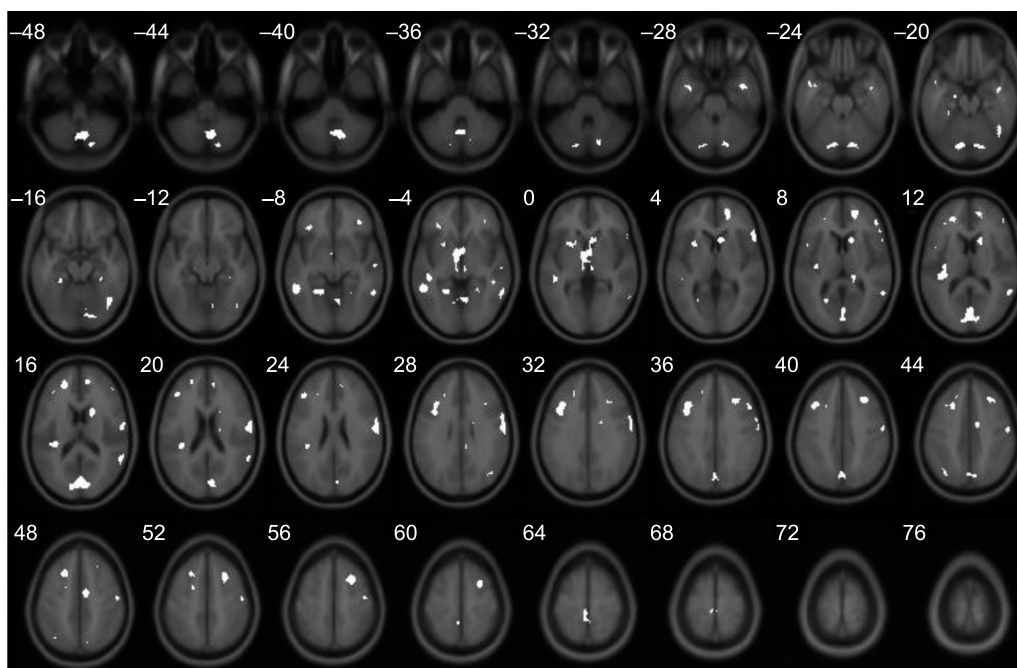
Исследовательская парадигма «Стоп-сигнал» включала стимулы двух типов: «Go» и «Stop». Стимул «Go» начинался демонстрацией изображения и заканчивался либо реакцией испытуемого (нажатием на кнопку), либо окончанием показа изображения после истечения лимита времени (2 с). На индивидуальном уровне обработки события каждого из типов моделировались сверткой стандартной функции гемодинамического ответа и прямоугольной функции, соответствующей временным интервалам событий. В дизайн эксперимента в качестве регрессоров были также включены параметры коррекции движения головой (3 параметра смещения и 3 – вращения) для устранения эффектов, коррелировавших с движением. Для каждого испытуемого исследовался контраст Go > Stop, характеризующий различие в активации областей мозга в ходе событий этих двух типов.

Индивидуальные результаты были объединены в групповой анализ второго уровня в предположении модели случайных эффектов. Были исследованы групповые результаты для каждого из генотипов по отдельности с использованием одновыборочного t-критерия, а также было проведено сравнение групп с использованием двухвыборочного t-критерия для независимых выборок. Принимались различия, полученные на уровне значимости  $p < 0,005$  без поправки на множественные сравнения.

Визуализация полученных результатов проводилась с использованием утилиты xjview8 (Cui, Li, 2007).

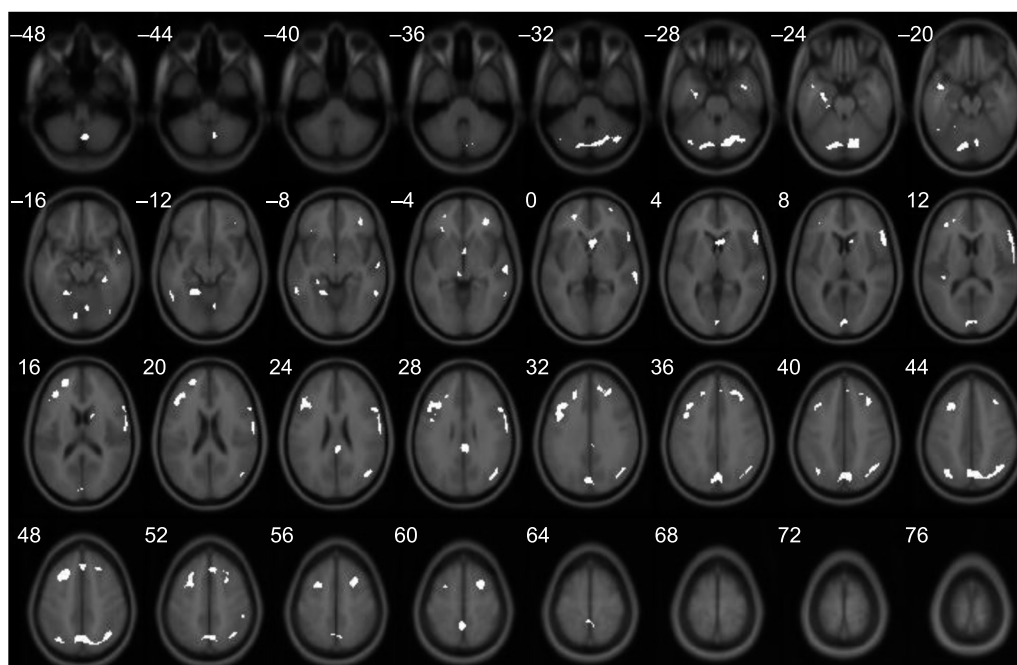
## РЕЗУЛЬТАТЫ ФУНКЦИОНАЛЬНОГО МРТ ИССЛЕДОВАНИЯ

Результаты фМРТ исследования эксперимента на основе стоп-сигнал парадигмы приведены на рис. 1 и 2. Проиллюстрированы области достоверно положительного эффекта для дифференциального контраста Go > Stop в групповых сравнениях SS > LS и SS > LL соответственно. Достоверного отрицательного эффекта при таком сравнении обнаружено не было. Достоверных различий в активации мозга между группами LS и LL также не наблюдалось.



**Рис. 1.** Области достоверного положительного эффекта для контраста Go > Stop группового сравнения SS > LS.

**Fig. 1.** Regions of significant positive effects for the Go > Stop contrast in the inter-group comparison SS > LS.



**Рис. 2.** Области достоверного положительного эффекта для контраста Go > Stop группового сравнения SS > LL.

**Fig. 2.** Regions of significant positive effects for the Go > Stop contrast in the inter-group comparison SS > LL.

Можно наблюдать достоверное отличие в активации мозга у носителей генотипа SS от активации мозга у людей двух других генотипов. Основные различия сосредоточены в областях клина и предклинья (*cuneus*, *precuneus*, **теменно-затылочная** доля коры головного мозга, поля Бродмана 7, 17, 18), а также лобных медиальной и нижней извилин (*middle frontal gyrus*, *inferior frontal gyrus*, лобная доля коры головного мозга, поля Бродмана 9, 10, 11, 46, 47). Положительное различие в дифференциальном контрасте Go > Stop говорит о более ярко выраженном отличии реакций на события типов Go и Stop у носителей генотипа SS, чем у носителей двух других генотипов.

### ОБСУЖДЕНИЕ

Из литературных данных известно, что люди с генотипом SS более склонны к проявлению высокой тревожности, отличаются повышенным риском развития депрессии, склонностью к суициду и девиантному поведению (Lesch *et al.*, 1996; Lesch, 1997; Gonda, Bagdy, 2006; Gonda, 2008). По нашим предварительным данным, полученным при помощи сравнения данных психометрии и ЭЭГ (Savostyanov *et al.*, 2014), носителям генотипа SS по сравнению с носителями LL и LS генотипов свойственны более высокая личностная тревожность и менее выраженные мозговые реакции, связанные с произвольной концентрацией внимания. В то же время люди с генотипом SS показали большую амплитуду ЭЭГ реакций, связанную с быстрой, произвольной оценкой стимулов и принятием решений в условиях нехватки времени.

В этом исследовании мы показали, что разница в гемодинамических ответах между условиями Go и Stop сильнее выражена для носителей генотипа SS, чем для носителей LL и LS. Локализация различий между условиями у людей с разным генотипом соответствует тем областям коры (т. е. лобным и затылочно-теменным областям), которые, согласно литературным данным, вовлечены в исполнительный контроль над поведением (Ridderinkhof *et al.*, 2004; Ramautar *et al.*, 2006; Tsai *et al.*, 2014). Эти различия могут быть предварительно интерпретированы как показатель больших способностей к активации поведения и снижен-

ных способностей к торможению поведения у носителей генотипа SS.

Можно предположить, что генотип SS дает преимущества при выживании в условиях, требующих быстрого, необдуманного реагирования на ситуацию, и не требующих сложного контроля над социальным поведением. Наоборот, носители генотипа LL должны получать преимущества в условиях, когда время принятия решения менее критично для выживания, но большое значение имеет правильность выбора, что требует тщательного обдумывания решений и подавления неадекватного поведения.

### ЗАКЛЮЧЕНИЕ

Сравнение фМРТ ответов в активационном и тормозящем условиях парадигмы «Стоп-сигнал» выявило достоверные различия в мозговой гемодинамике у носителей различных аллелей транспортера серотонина. Люди с генотипом SS показали больший контраст в гемодинамических ответах между активационным и тормозящим условиями по сравнению с носителями генотипов LL и LS. Различия в гемодинамике между носителями разных генотипов были обнаружены в областях лобной коры и клина (затылочно-париетальной коры), что соответствует локализации корковых зон, связанных с исполнительным контролем над поведением. Результаты исследования позволяют гипотетически предположить, что носители генотипа SS лучше адаптированы к условиям среды, требующим быстрых импульсивных действий, но хуже адаптированы к условиям, в которых требуется совершать хорошо обдуманный выбор из нескольких вариантов поведения.

### БЛАГОДАРНОСТИ

Работа выполнена при поддержке проекта партнерских фундаментальных исследований СО РАН (проект № 87). Е.Д. Петровский, А.А. Савелов и А.А. Тулупов выражают благодарность за финансовую поддержку Российскому научному фонду (проект № 14-35-00020) в части разработки процедур сканирования и обработки фМРТ изображений. А.Н. Савостьянов, В.С. Науменко и Н.А. Синякова выражают благодарность за финансовую поддержку

Российскому научному фонду (проект гранта № 14-15-00202) в части разработки процедур выделения и анализа ДНК. Участие Н.А. Колчанова было поддержано бюджетным проектом VI.61.1.2.

## ЛИТЕРАТУРА

- Alderson R.M., Rapport M.D., Kofler M.J. Attentional-deficit/hyperactivity disorder and behavioral inhibition: a meta-analytic review of the stop-signal paradigm // *J. Abnorm. Child Psychol.* 2007. V. 35. P. 745–758.
- Band G.P.H., Molen van der M.W., Logan G.D. Horse-race model simulations of the stop-signal procedure // *Acta Psychologica.* 2003. V. 112. P. 105–142.
- Blakely R.D., De Felice L.J., Hartzell H.C. Molecular physiology of norepinephrine and serotonin transporters // *J. Exp. Biol.* 1994. V. 196. P. 263–281.
- Beste C., Dziobek I., Hielscher H., Willemsen R., Falkenstein M. Effects of stimulus-response compatibility on inhibitory processes in Parkinson's disease // *Eur. J. Neurosci.* 2009. V. 29. No. 4. P. 855–860.
- Collier D.A., Stober G., Li T., Heils A., Catalano M., Di Bella D., Arranz M.J., Murray R.M., Vallada H.P., Bengel D., Muller C.R., Roberts G.W., Smeraldi E., Kirov G., Sham P., Lesch K.P. A novel functional polymorphism within the promoter of the serotonin transporter gene: possible role in susceptibility to affective disorders // *Mol. Psychiatry.* 1996. V. 1. P. 453–460.
- Cui X., Li J. xjView – a viewing program for SPM. 2007. available at <http://people.hnl.bcm.tmc.edu/cuixu/xjView/>.
- Dimoska A., Johnstone S.J., Barry R.J. The auditory-evoked N2 and P3 components in the stop-signal task: indices of inhibition, response-conflict or error-detection? // *Brain and Cognition.* 2006. V. 62. No. 2. P. 98–112.
- Dyachkov D.V., Savostyanov A.N., Baykalov A.A., Krutko A.V., Levin E.A. The EEG dynamic in Stop-signal paradigm in the patients with the vertebrogenic pain syndrome // A poster presented at 18th Annual Meeting of the Organization for Human Brain Mapping, Beijing, China, 2012.
- Durham L.K., Webb S.M., Milos P.M., Clary C.M., Seymour A.B. The serotonin transporter polymorphism, 5HTTLPR, is associated with a faster response time to sertraline in an elderly population with major depressive disorder // *Psychopharmacology.* 2004. V. 174. P. 525–529.
- Friston K., Ashburner J., Kiebel S. *et al.* Statistical Parametric Mapping: The Analysis of Functional Brain Images. Acad. Press, 2007.
- Hom N.R., Dolan M., Elliott R., Deakin J.F.W., Woodruff P.W.R. Response inhibition and impulsivity: an fMRI study // *Neuropsychologia.* 2003. V. 41. P. 1959–1966.
- Gelernter J., Pakstis A.J., Kidd K.K. Linkage mapping of serotonin transporter protein gene SLC6A4 on chromosome 17 // *Human Genet.* 1995. V. 95. P. 677–680.
- Greenberg B.D., Li Q., Lucas F.R., Hu S., Sirota L.A., Benjamin J., Lesch K.P., Hamer D., Murphy D.L. Association between the serotonin transporter promoter polymorphism and personality traits in a primarily female population sample // *Am. J. Med. Genet.* 2000. V. 96. P. 202–216.
- Gonda X. The serotonin transporter gene and personality: association of the 5-HTTLPR s allele, anxiety, depression and affective temperaments // *Hung. Med. J.* 2008. V. 2. No. 4. P. 639–645.
- Gonda X., Bagdy G. Relationship between serotonin transporter gene 5HTTLPR polymorphism and the symptoms of neuroticism in a healthy population // *Psychiatr. Hung.* 2006. V. 21. No. 5. P. 379–385.
- Karg K., Burmeister M., Shedden K., Sen S. The serotonin transporter promoter variant (5-HTTLPR), stress, and depression meta-analysis revisited: evidence of genetic moderation // *Arch. Gen. Psychiatry.* 2011. V. 68. P. 444–454.
- Kato T. Molecular genetics of bipolar disorder and depression // *Psychiatry Clin. Neurosci.* 2007. V. 61. P. 3–19.
- Knyazev G.G., Levin E.A., Savostyanov A.N. Impulsivity, anxiety, and differences in evoked and induced brain oscillations // *Int. J. Psychophysiol.* 2008. V. 68. No. 3. P. 242–254.
- Lappin, J.S., Erikson C.W. Use of a delayed signal to stop a visual reaction-time response // *J. Exp. Psychol.* 1996. V. 72. No. 6. P. 805–811.
- Lesch K.P. Molecular biology, pharmacology, and genetics of the serotonin transporter: psychobiological and clinical implications // *Serotonergic Neurons and 5-HT Receptors in the CNS* / Eds H.G. Baumgarten, M. Gothert. N.Y.: Springer, 1997. P. 671–705.
- Lesch K.P., Bengel D., Heils A., Sabol S.Z., Greenberg B.D., Petri S., Benjamin J., Müller C.R., Hamer D.H., Murphy D.L. Association of anxiety-related traits with a polymorphism in the serotonin transporter gene regulatory region // *Science.* 1996. V. 274. No. 5292. P. 1527–1531.
- Li C.S., Luo X., Yan P., Bergquist K., Sinha R. Altered impulse control in alcohol dependence: neural measures of stop signal performance // *Alcohol. Clin. Exp. Res.* 2009. V. 33. P. 1–11.
- Murphy D.L., Lerner A., Rudnick G., Lesch K.P. Serotonin transporter: gene, genetic disorders, and pharmacogenetics // *Mol. Interv.* 2004. V. 4. P. 109–123.
- Porcelli S., Fabbri C., Serretti A. Meta-analysis of serotonin transporter gene promoter polymorphism (5-HTTLPR) association with antidepressant efficacy // *Eur. Neuropsychopharmacol.* 2012. V. 22. P. 239–258.
- Ramautar J.R., Slagter H.A., Kok A., Ridderinkhof K.R. Probability effects in the stop signal paradigm: the insula and the significance of failed inhibition // *Brain Res.* 2006. V. 1105. P. 143–154.
- Ridderinkhof K.R., Ullsperger M., Crone E.A., Nieuwenhuis S. The role of the medial frontal cortex in cognitive control // *Science.* 2004. V. 306. P. 443–447.
- Savostyanov A.N., Levin E.A., Snyakova N.A., Tamozhnikov M.S., Kavai-ool U.N., Naumenko V.S. Relationships of serotonin transporter allele polymorphism with EEG correlates of trait anxiety and impulsiveness in Russians and Tuvians // Intern. Forum of European NeuroSciences. Milan, Italy, 2014. Abstr. Number: FENS-0607; Poster Board Number: C139.
- Savostyanov A.N., Tsai A.C., Liou M., Levin E.A., Lee J.D., Yurganov A.V., Knyazev G.G. EEG-correlates of trait anxiety in the stop-signal paradigm // *Neurosci Lett.* 2009. V. 449. No. 2. P. 112–116.

- Tsai A., Jung T-P., Chien V., Savostyanov A.N., Makeig S. Cortical surface alignment in multi-subject spatiotemporal independent EEG source imaging // *NeuroImage*. 2014. V. 87. No. 297–310.
- Veenstra-VanderWeele J., Anderson G.M., Cook E.H., Jr. Pharmacogenetics and the serotonin system: initial studies and future directions // *Eur. J. Pharmacol.* 2000. V. 410. P. 165–181.
- Verbruggen, F., Logan, G.D. Response inhibition in the stop-signal paradigm // *Trends Cogn. Sci.* 2008. V. 12. P. 418–424.
- Verbruggen, F., Logan G.D. Automaticity of cognitive control: goal priming in response inhibition paradigms // *J. Exp. Psycho. Learn. Mem. Cogn.* 2009. V. 35. P. 1381–1388.

## EFFECTS OF SEROTONIN TRANSPORTER ALLELE POLYMORPHISM IN HUMANS ON THE INDIVIDUAL CHARACTERISTICS OF CEREBRAL HEMODYNAMICS IN THE STOP-SIGNAL PARADIGM

**E.D. Petrovskiy<sup>1,3</sup>, A.N. Savostyanov<sup>2,3,5,6</sup>, A.A. Savelov<sup>1</sup>, V.S. Naumenko<sup>3</sup>,  
N.A. Sinyakova<sup>3</sup>, E.A. Levin<sup>4</sup>, S.S. Tamozhnikov<sup>2</sup>, A.A. Tulupov<sup>1,5</sup>,  
V.A. Mordvinov<sup>3</sup>, N.A. Kolchanov<sup>3</sup>, L.I. Aftanas<sup>2</sup>**

<sup>1</sup> International Tomographic Center SB RAS, Novosibirsk, Russia,  
e-mail: alexander.savostyanov@gmail.com;

<sup>2</sup> State Research Institute of Physiology and Fundamental Medicine SB RAMS,  
Novosibirsk, Russia;

<sup>3</sup> Institute of Cytology and Genetics SB RAS, Novosibirsk, Russia;

<sup>4</sup> Academician E.N. Meshalkin Novosibirsk Research Institute of Circulation Pathology,  
Novosibirsk, Russia;

<sup>5</sup> Novosibirsk State University, Novosibirsk, Russia;

<sup>6</sup> National Research Tomsk State University, Tomsk, Russia

### Summary

The paper explores the influence of polymorphic variations of the serotonin transporter (5-HTT) gene on the individual characteristics of cerebral hemodynamics, revealed by fMRI during the Stop-signal task execution. Polymorphic variants of 5-HTT gene were identified by allele-specific PCR using DNA extracted from the blood of subjects. A total of 24 subjects were examined (8 subjects with the LL genotype, 8 subjects with the LS genotype and 8 subjects with the SS genotype). While executing the task, the subjects had to press a button after the appearance of the target stimulus (Go condition), or to suppress the already prepared reaction if the target stimulus was followed by a stop signal (Stop condition). Genotype-associated differences were observed in hemodynamic responses in the regions of the cuneus (occipital lobe) and the medial and inferior frontal gyri (frontal lobe of the brain). The subjects with the SS genotype showed significantly greater differences between fMRI responses under Go and Stop conditions compared to the subjects with the genotypes LL and LS. This fact may be interpreted as an indication of more pronounced activation processes and reduced ability to suppress inadequate movements in the former group. Presumably, persons with the SS genotype are superior to LL or LS persons in the conditions of decision making at a lack of time; however, they are inferior in situations demanding suppression of inadequate behavioural responses.

**Key words:** fMRI, polymorphic variants of the serotonin transporter gene, executive control of behaviour, stop-signal paradigm.