

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

Роль генов воспалительного ответа организма в формировании индивидуальных различий в уровне невербального интеллекта

Р.Ф. Еникеева^{1, 2}, А.В. Казанцева^{1, 2}, Ю.Д. Давыдова^{1, 2}, Р.Н. Мустафин^{2, 3}, З.Р. Тахирова², С.Б. Малых^{4, 5}, Ю.В. Ковас^{2, 6}, Э.К. Хуснутдинова^{1, 2, 5}

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

² Башкирский государственный университет, кафедра генетики и фундаментальной медицины, лаборатория нейрочувствительной геномики, Уфа, Россия

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

⁴ Психологический институт Российской академии образования, Москва, Россия

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

⁶ Голдсмитс, Лондонский университет, международная лаборатория междисциплинарных исследований индивидуальных различий в обучении, департамент психологии, Лондон, Великобритания

✉ Kazantsa@mail.ru; Enikeevarf@gmail.com

Аннотация. Невербальный интеллект – один из компонентов когнитивных функций мозга, использующий визуальные образы и невербальные методы для решения поставленных задач. Особую роль в развитии индивидуальных различий в уровне когнитивных функций мозга отводят взаимодействию нервной и иммунной систем. Гены, кодирующие про- и противовоспалительные цитокины, могут являться кандидатами при изучении невербального интеллекта. Проведен анализ ассоциаций шести локусов генов, белковые продукты которых принимают участие в регуляции воспалительного ответа в центральной нервной системе: *CRP* (rs3093077), *IL1A* (rs1800587), *IL1B* (rs116944), *TNF/LTA* (rs1041981, rs1800629), *P2RX7* (rs2230912), с уровнем невербального интеллекта у здоровых индивидов без когнитивных нарушений в возрасте 18–25 лет с включением половой, этнической принадлежности и наличия «рискового» аллеля ε4 гена *APOE* в качестве ковариат. С учетом важной роли средовых факторов, влияющих на формирование когнитивных функций мозга в целом и невербального интеллекта в частности, осуществлен анализ ген-средовых (G×E) взаимодействий. В результате статистического анализа показано, что полиморфные варианты rs1041981 и rs1800629 гена фактора некроза опухоли альфа (*TNF*) ассоциированы с фенотипическими вариациями в показателе невербального интеллекта на уровне гаплотипов (для гаплотипа AA: $\beta_{ST} = 1.19$; $p = 0.033$; $p_{perm} = 0.047$) в группе носителей «рискового» варианта ε4 гена *APOE*. Построены модели ген-средовых взаимодействий, детерминирующие межличностные различия в уровне невербального интеллекта: число детей в семье и табакокурение модулируют ассоциацию вариантов генов *TNF/LTA* (rs1041981) ($\beta = 2.08$; $\beta_{ST} = 0.16$; $p = 0.001$) и *P2RX7* (rs2230912) ($\beta = -1.70$; $\beta_{ST} = -0.10$; $p = 0.022$) с уровнем невербального интеллекта. Полученные данные свидетельствуют о том, что эффект гена *TNF/LTA* на формирование особенностей когнитивной сферы наблюдается только в случае наличия «неблагоприятного» варианта гена *APOE* и при сочетании определенных социальных факторов. Ключевые слова: невербальный интеллект; когнитивные функции; однонуклеотидный полиморфный локус; анализ ассоциаций; микроглия; воспалительный ответ.

Для цитирования: Еникеева Р.Ф., Казанцева А.В., Давыдова Ю.Д., Мустафин Р.Н., Тахирова З.Р., Малых С.Б., Ковас Ю.В., Хуснутдинова Э.К. Роль генов воспалительного ответа организма в формировании индивидуальных различий в уровне невербального интеллекта. *Вавиловский журнал генетики и селекции*. 2022;26(2):179-187. DOI 10.18699/VJGB-22-22

The role of inflammatory system genes in individual differences in nonverbal intelligence

R.F. Enikeeva^{1, 2}, A.V. Kazantseva^{1, 2}, Yu.D. Davydova^{1, 2}, R.N. Mustafin^{2, 3}, Z.R. Takhirova², S.B. Malых^{4, 5}, Y.V. Kavas^{2, 6}, E.K. Khusnutdinova^{1, 2, 5}

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

² Bashkir State University, Department of genetics and fundamental medicine, Laboratory of neurocognitive genomics, Ufa, Russia

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

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

⁵ Lomonosov Moscow State University, Department of psychology, Moscow, Russia

⁶ Goldsmiths, University of London, Department of psychology, London, United Kingdom

✉ Kazantsa@mail.ru; Enikeevarf@gmail.com

Abstract. Nonverbal intelligence represents one of the components of brain cognitive functions, which uses visual images and nonverbal approaches for solving required tasks. Interaction between the nervous and immune systems plays a specific role in individual differences in brain cognitive functions. Therefore, the genes encoding pro- and anti-

inflammatory cytokines are prospective candidate genes in the study of nonverbal intelligence. Within the framework of the present study, we conducted the association analysis of six SNPs in the genes that encode proteins involved in inflammatory response regulation in the central nervous system (*CRP* rs3093077, *IL1A* rs1800587, *IL1B* rs16944, *TNF/LTA* rs1041981, rs1800629, and *P2RX7* rs2230912), with nonverbal intelligence in mentally healthy young adults aged 18–25 years without cognitive decline with inclusion of sex, ethnicity and the presence of the “risky” *APOE* $\epsilon 4$ allele as covariates. Considering an important role of environmental factors in the development of brain cognitive functions in general and nonverbal intelligence in particular, we conducted an analysis of gene-by-environment ($G \times E$) interactions. As a result of a statistical analysis, rs1041981 and rs1800629 in the tumor necrosis factor gene (*TNF*) were shown to be associated with a phenotypic variance in nonverbal intelligence at the haplotype level (for AA-haplotype: $\beta_{ST} = 1.19$; $p = 0.033$; $p_{perm} = 0.047$) in carriers of the “risky” *APOE* $\epsilon 4$ allele. Gene-by-environment interaction models, which determined interindividual differences in nonverbal intelligence, have been constructed: sibship size (number of children in a family) and smoking demonstrated a modulating effect on association of the *TNF/LTA* (rs1041981) ($\beta = 2.08$; $\beta_{ST} = 0.16$; $p = 0.001$) and *P2RX7* (rs2230912) ($\beta = -1.70$; $\beta_{ST} = -0.10$; $p = 0.022$) gene polymorphisms with nonverbal intelligence. The data obtained indicate that the effect of *TNF/LTA* on the development of cognitive functions is evident only in the presence of the “unfavorable” *APOE* $\epsilon 4$ variant and/or certain environmental conditions. Key words: nonverbal intelligence; cognitive functions; single nucleotide polymorphism (SNP); association analysis; microglia; inflammatory response.

For citation: Enikeeva R.F., Kazantseva A.V., Davydova Yu.D., Mustafin R.N., Takhirova Z.R., Malykh S.B., Kovas Y.V., Khusnutdinova E.K. The role of inflammatory system genes in individual differences in nonverbal intelligence. *Vavilovskii Zhurnal Genetiki i Selekcii = Vavilov Journal of Genetics and Breeding*. 2022;26(2):179-187. DOI 10.18699/VJGB-22-22

Введение

Понимание природы когнитивного развития человека – актуальная проблема современной психогенетики. Повышение эффективности процесса обучения на любом возрастном этапе напрямую зависит от знания закономерностей развития когнитивных функций мозга и факторов, детерминирующих этот процесс. Одним из компонентов когнитивных функций мозга является невербальный интеллект – показатель когнитивного развития, который подразумевает под собой способность человека использовать стратегии решения проблем и манипулировать визуальной информацией без применения вербальных навыков (Kuschner, 2013). В свою очередь, к вербальному интеллекту относятся языковые навыки, формирование рецептивной и экспрессивной речи, объем словарного запаса, способность к вербальным абстрактным рассуждениям (Dawson, 2013). Необходимо отметить существование различий в функциональной архитектуре головного мозга, связанных с применением вербальных и невербальных навыков (Feklicheva et al., 2021).

В настоящее время наиболее оправданным считается подход к изучению невербального интеллекта с биологической точки зрения (Vyshedskiy et al., 2017), в связи с чем предполагается, что индивидуальные различия в показателях интеллектуального развития объясняются действием ряда физиологических факторов (анатомио-физиологических особенностей мозга, особенностей сигнальных систем и т. д.) (Li et al., 2009), на которые существенное влияние оказывает геном индивида (Mustafin et al., 2020). Разные социодемографические особенности играют не менее важную роль в формировании различий в показателе невербального интеллекта на индивидуальном уровне (Francic et al., 2014).

Медиаторы воспаления относятся к одной из перспективных и малоизученных в отношении невербального интеллекта биологических систем. Единственными клетками иммунной системы в паренхиме центральной нервной системы (ЦНС) являются клетки микроглии, выполняющие функции резидентных макрофагов (Kierdorf, Prinz,

2017). Микроглиальные клетки в зрелом мозге, помимо барьерной функции, могут продуцировать различные нейротрофические факторы, такие как BDNF (нейротрофический фактор головного мозга) и GDNF (нейротрофический фактор глиальных клеток) (Parkhurst et al., 2013). Кроме того, современные исследования сообщают о том, что микроглиальные клетки имеют рецепторы нейромедиаторов, нейропептидов и нейромодуляторов (Алексеева и др., 2019), что свидетельствует о связи между микроглией и нейрональной активностью, указывая на перспективность изучения системы медиаторов воспаления в контексте когнитивных функций мозга в целом и невербального интеллекта в частности. Таким образом, гены, отвечающие за регуляцию активации и деактивации микроглиальных клеток, могут опосредовать формирование уровня невербального интеллекта.

Важная функция микроглии – поддержание баланса про- и противовоспалительных процессов в интактном мозге. Такой баланс достигается путем продуцирования микроглией противовоспалительных цитокинов: С-реактивного белка (CRP), интерлейкина 1 α (IL1 α), интерлейкина 1 β (IL1 β), фактора некроза опухолей альфа (TNF α). Нарушение баланса в работе микроглиальных клеток может приводить к накоплению цитокинов в ЦНС (Ferro et al., 2021), что является одной из причин повышения проницаемости гематоэнцефалического барьера (ГЭБ). Нарушение интеграции ГЭБ способствует инфильтрации ЦНС лейкоцитами и нейровоспалению, которое может переходить в хроническую форму и приводить к нарушению синаптической пластичности нейронов, уменьшению количества синаптических соединений и нейродегенеративным процессам (Haruwaka et al., 2019). Еще один, не менее важный участник регуляции воспалительного ответа – пуринергические рецепторы. Так, активация микроглии в ЦНС осуществляется посредством пуринергической передачи сигналов (Franke et al., 2007). Согласно литературным данным, активация пуринергического рецептора P2X7 инициирует врожденный иммунитет, способствуя повышению концентрации провоспалительных цитокинов

(преимущественно IL-1 β и IL-18) в ЦНС, что приводит к усилению воспаления и/или гибели нервных клеток у различных видов животных и человека (Lister et al., 2007).

К дополнительным генетическим факторам риска развития нарушений когнитивного функционирования можно также отнести наличие аллеля $\epsilon 4$ в гене аполипопротеина Е (*APOE*), который, в соответствии с литературными данными, ассоциирован с риском развития нейродегенеративных заболеваний (Emrani et al., 2020), старением и долголетием (Erdman et al., 2016). Белок АРОЕ имеет три изоформы, E2, E3 и E4, кодируемые аллелями $\epsilon 2$, $\epsilon 3$ и $\epsilon 4$ соответственно. Все больше данных свидетельствует о том, что АРОЕ снижает воспаление в ЦНС изоформ-специфическим образом: изоформы $\epsilon 2$ и $\epsilon 3$ обладают противовоспалительными и протективными свойствами, а изоформа $\epsilon 4$ проявляет низкую противовоспалительную активность (Lanfranco et al., 2021). Кроме того, мыши, у которых отсутствует ген *APOE*, демонстрируют повышенное количество провоспалительных цитокинов в ЦНС (Vitek et al., 2009), что подтверждает то, что присутствие *APOE* регулирует иммунную функцию. Таким образом, существует прямая связь между влиянием *APOE* на функционирование микроглиальных клеток и выработкой цитокинов.

Опубликованные данные указывают на функциональную значимость полиморфных локусов rs1800629 (с.-488G>A) и rs1041981 (с.179C>A или Thr60Asn) в гене *TNF/LTA* (Hameed et al., 2018), rs2230912 (с.1379A>G или Gln460Arg) в гене *P2RX7* (Winham et al., 2019), rs1800587 (-889C>T) в промоторном регионе гена *IL1A* (Dominici et al., 2002), rs16944 (-511T>C) в гене *IL1B* (Tayel et al., 2018), свидетельствуя об ассоциации их аллельных вариантов с изменением экспрессии соответствующих генов. Кроме того, полногеномный анализ ассоциаций уровня С-реактивного белка позволил выявить локус rs3093077 в гене *CRP* в большой когорте здоровых индивидов (Naitza et al., 2012).

С учетом функциональной роли отмеченных полиморфных вариантов генов, ответственных за регуляцию воспалительного ответа в ЦНС, впервые проведен анализ ассоциаций локусов генов *CRP* (rs3093077), *IL1A* (rs1800587), *IL1B* (rs16944), *TNF/LTA* (rs1041981, rs1800629), *P2RX7* (rs2230912) с межличностными различиями в уровне невербального интеллекта. Проанализирован также возможный модулирующий эффект аллеля $\epsilon 4$ гена *APOE* (который определяется вариантами локусов rs7412, rs429358) и ряда социодемографических параметров на ассоциацию генов системы медиаторов воспаления организма с уровнем невербального интеллекта.

Материалы и методы

В исследовании приняли участие 1011 индивидов (80 % женского пола; средний возраст составил 19.79 ± 1.69 года) различной этнической принадлежности: 535 русских, 231 татарин, 160 удмуртов и 85 лиц смешанной этнической принадлежности. Все испытуемые на момент участия в исследовании являлись студентами вузов Российской Федерации, не состояли на учете у психиатра и/или нарколога. От всех участников получено добровольное информированное согласие на участие в исследовании. Дизайн

настоящего исследования был одобрен биоэтическим комитетом Института биохимии и генетики УФИЦ РАН.

Уровень невербального интеллекта испытуемых был измерен при помощи черно-белого варианта теста «Прогрессивные матрицы Равена» (Raven, 2000), являющегося незаменимым и широко используемым инструментом диагностики данного когнитивного конструкта, обладающего высокой валидностью и воспроизводимостью результатов (Feklicheva et al., 2021). Суть этой методики заключается в том, что испытуемому предъявляются рисунки с фигурами, связанными между собой определенной зависимостью. Одной фигуры недостает, и испытуемому требуется выбрать какую-либо из представленных шести-восьми фигур. Задача испытуемого – установить закономерность, связывающую между собой фигуры на рисунке, и выбрать искомую фигуру из предлагаемых вариантов. Тест состоит из 60 таблиц (пять серий). Сложность заданий нарастает с увеличением номера серии и номера задания в каждой серии таблиц.

Для оценки модулирующего эффекта ряда социально-демографических параметров, ранее продемонстрировавших влияние на развитие когнитивных способностей, у испытуемых была собрана информация, включающая национальную принадлежность до трех поколений, порядок рождения и количество детей в семье, статус курения, особенности воспитания, наличие у близких родственников отягощенности по психическим заболеваниям, знание своего родного языка (башкирского, татарского, удмуртского и др.). Информация о стиле воспитания включала в себя такие вопросы о детско-родительских отношениях в семье, как эпизоды плохого обращения в детстве, воспитание в полной/неполной семье, материальное положение семьи, возраст матери при рождении ребенка.

В качестве материала для исследования служили образцы ДНК, выделенные из венозной крови по методу фенольно-хлороформной экстракции. Генотипирование полиморфных вариантов генов *IL1b* (rs16944), *IL1A* (rs1800587), *CRP* (rs3093077), *TNF α* (rs1041981, rs1800629), *P2RX7* (rs2230912), *APOE* (rs7412, rs429358) осуществляли с помощью ПЦР с флуоресцентной детекцией по методу KASP. Детекцию выполняли на амплификаторе CFX96 (Bio-Rad, США) с возможностью проведения анализа флуоресценции по конечной точке. Генотипы в гене *APOE* были сгруппированы на основании наличия аллелей $\epsilon 2$, $\epsilon 3$, $\epsilon 4$.

Оценку частот аллелей и генотипов проводили при помощи теста Харди–Вайнберга. Проверку на подчинение данных теста «прогрессивные матрицы Равена» распределению Гаусса выполняли с использованием *W*-теста Шапиро–Уилка. Для оценки основного эффекта полиморфных локусов генов-кандидатов и ген-средовых взаимодействий ($G \times E$) в вариации уровня невербального интеллекта был проведен линейный регрессионный анализ. В качестве независимых переменных в $G \times E$ анализе выступали генотипы и ряд социальных параметров, а зависимой переменной – уровень невербального интеллекта. Статистический анализ включал проверку нескольких моделей линейной регрессии (аддитивной, доминантной, рецессивной), ковариатами выступали половая и этническая принадлежность и наличие «рискового» аллеля $\epsilon 4$ *APOE*. Коррекция

на множественность сравнений выполнена с помощью процедуры FDR (false discovery rate) или пермутации (10000) в случае анализа гаплотипов. Статистический анализ осуществлен с использованием программ PLINK v.1.09, R, SPSS Statistics 23.0. Визуализация проведена в среде R.

Результаты

В исследовании проанализирована вовлеченность восьми полиморфных локусов в шести генах: *CRP* (rs3093077), *IL1A* (rs1800587), *IL1B* (rs16944), *TNF/LTA* (rs1041981, rs1800629), *P2RX7* (rs2230912), *APOE* (rs7412, rs429358), участвующих в регуляции системы воспалительного ответа организма, в формировании различий в уровне невербального интеллекта у психически здоровых индивидов. Согласно *W*-тесту Шапиро–Уилка, показатели уровня невербального интеллекта подчинялись нормальному распределению ($p > 0.05$). Распределение аллелей и генотипов всех изученных полиморфных локусов соответствовало распределению Харди–Вайнберга ($p > 0.05$). Анализ распределения частот аллелей и генотипов между различными этническими группами не показал статистически значимых различий ($p > 0.05$), в связи с чем последующую статистическую обработку осуществляли в общей выборке с принятым включением половой и этнической принадлежности в качестве ковариат, а также среди мужчин и женщин по отдельности.

Статистический анализ ассоциаций восьми полиморфных локусов в шести генах, ответственных за регуляцию системы воспалительного ответа организма с невербальным интеллектом, проведенный при помощи метода линейной регрессии, показал ассоциацию полиморфных локусов rs1800629 (для аддитивной модели: $\beta_{ST} = 0.15$; $p = 0.022$; $p_{FDR} = 0.137$; для доминантной модели: $\beta_{ST} = 0.16$; $p = 0.019$; $p_{FDR} = 0.059$) и rs1041981 (для доминантной мо-

дели: $\beta_{ST} = 0.16$; $p = 0.019$; $p_{FDR} = 0.059$) в гене *TNF* с различиями в уровне невербального интеллекта среди индивидов–носителей «рискового» варианта $\epsilon 4$ в гене *APOE* (см. таблицу, рис. 1, в, е). Однако после введения поправки на множественность сравнений эта ассоциация осталась лишь на уровне тенденции. В частности, у носителей минорного аллеля А полиморфных локусов rs1800629 и rs1041981 наблюдалось повышение уровня невербального интеллекта по сравнению с носителями генотипов G/G и C/C (соответственно) на уровне тенденции, которая отмечается лишь в условиях генетически-детерминированной низкой противовоспалительной активности (аллеля $\epsilon 4$ в гене *APOE*). В группе мужчин обнаруженная ассоциация локусов в гене *TNF* с невербальным интеллектом осталась статистически незначимой после FDR-коррекции (см. таблицу, рис. 1, б, д).

Проведенный нами анализ неравновесия по сцеплению между локусами rs1800629 и rs1041981 в гене *TNF* выявил наличие сцепления между ними ($D' = 0.741$, $r^2 = 0.235$), в связи с чем был выполнен гаплотипический анализ. Частоты гаплотипов в гене *TNF* (на основе rs1041981, rs1800629) были следующие: AA – 0.094, CA – 0.023, AG – 0.143, CG – 0.740. В результате гаплотипического анализа обнаружена ассоциация гаплотипа *TNF**AA (rs1041981, rs1800629) ($\beta_{ST} = 1.19$; $p = 0.033$; $p_{perm} = 0.047$) с повышенными показателями невербального интеллекта у индивидов без когнитивных нарушений, которая осталась значимой после поправки на множественность сравнений.

В настоящей работе также проведено исследование ген-средовых взаимодействий, включающее анализ эффектов 14 социомографических параметров. Выявлено, что количество детей в семье оказывает эффект на формируемые ассоциации полиморфного варианта rs1041981 в гене *TNF* ($\beta = 2.08$; $\beta_{ST} = 0.16$; $p = 0.001$). Так, показано, что носите-

Изученные полиморфные локусы, тест Харди–Вайнберга и результаты линейного регрессионного анализа ассоциации генов с невербальным интеллектом в общей группе и подгруппах

Ген	SNP	Аллели ^а	MAF	p_{HWE}	Общая выборка		Женщины		Мужчины		<i>APOE</i> $\epsilon 4+$		<i>APOE</i> $\epsilon 4-$	
					β_{ST}	p	β_{ST}	p	β_{ST}	p	β_{ST}	p	β_{ST}	p
<i>IL1b</i>	rs16944	A/G	0.374	0.945	0.02	0.545	0.04	0.275	-0.07	0.366	0.07	0.306	< 0.01	0.913
					0.03	0.427	0.04	0.280	-0.02	0.762	0.02	0.718	0.02	0.652
<i>IL1A</i>	rs1800587	A/G	0.285	0.395	-0.01	0.827	-0.01	0.810	< -0.01	0.991	0.10	0.134	-0.04	0.323
					< 0.01	0.977	< -0.01	0.889	0.03	0.641	0.09	0.154	-0.03	0.437
<i>CRP</i>	rs3093077	G/T	0.105	0.052	-0.01	0.801	-0.01	0.834	-0.01	0.867	< -0.01	0.955	-0.01	0.746
					-0.02	0.566	-0.03	0.389	0.03	0.708	-0.02	0.712	-0.01	0.738
<i>TNF</i>	rs1041981	A/C	0.234	0.157	0.01	0.555	< -0.01	0.941	0.11	0.150	0.10	0.130	-0.01	0.771
					0.03	0.405	< 0.01	0.996	0.014	0.051	0.16	0.019^d	< -0.01	0.953
					0.02	0.486	-0.02	0.625	0.20	0.008^b	0.15	0.022^e	-0.021	0.588
	rs1800629	A/G	0.118	0.448	0.03	0.356	< -0.01	0.869	0.19	0.009^c	0.16	0.019^d	< -0.01	0.797
<i>P2RX7</i>	rs2230912	G/A	0.191	0.299	-0.03	0.403	-0.03	0.429	-0.03	0.702	0.02	0.736	-0.05	0.239
					< -0.01	0.946	-0.01	0.755	0.04	0.611	0.04	0.548	-0.01	0.685

Примечание. p_{HWE} – p -value для теста Харди–Вайнберга; MAF – частота минорного аллеля; β_{ST} – стандартизованный коэффициент регрессии; p – p -value. В верхней строчке для каждого полиморфного варианта указаны результаты параметров для аддитивной модели, в нижней – для доминантной модели. Статистически значимые различия выделены жирным шрифтом. ^а Минорный/мажорный аллели; ^б $p_{FDR} = 0.051$; ^с $p_{FDR} = 0.058$; ^д $p_{FDR} = 0.059$; ^е $p_{FDR} = 0.137$.

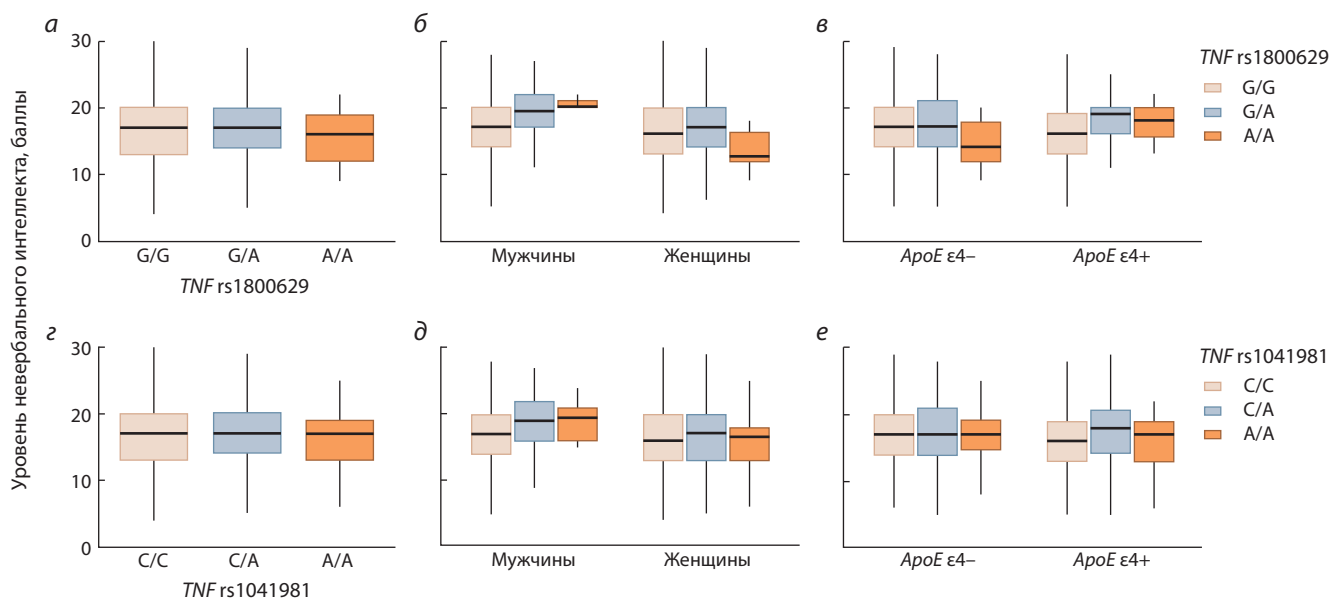


Рис. 1. Средние значения уровня невербального интеллекта в зависимости от генотипа по локусам rs1800629 и rs1041981 в гене *TNF* в общей группе (а, з), в зависимости от половой принадлежности (б, д) и наличия/отсутствия аллеля *APOE* ε4 (в, е).

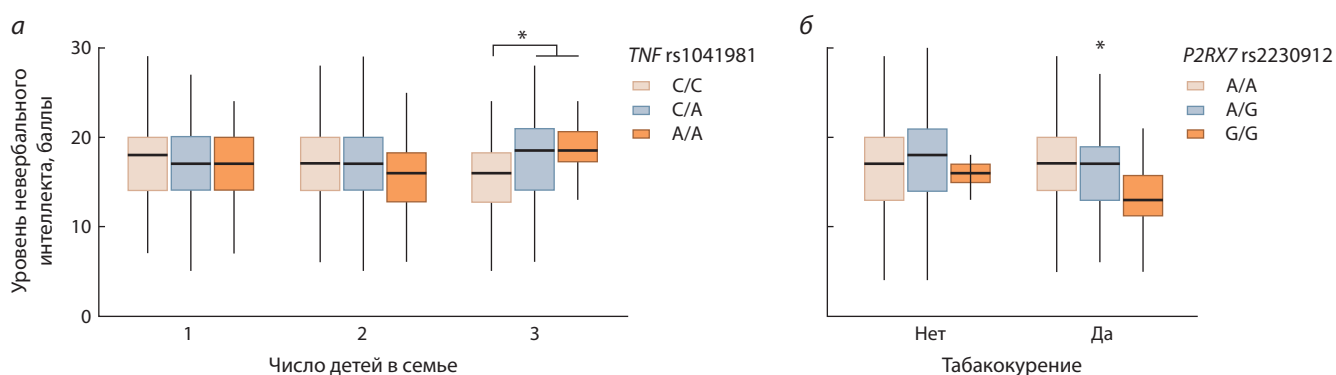


Рис. 2. Результаты анализа ген-средовых взаимодействий, демонстрирующие модулирующий эффект (а) числа детей в семье на ассоциацию полиморфного варианта rs1041981 в гене *TNF*, (б) табакокурения на ассоциацию варианта rs2230912 в гене *P2RX7* с уровнем невербального интеллекта.

Статистически значимые различия в уровне невербального интеллекта между группами отмечены скобками. * $p_{FDR} < 0.05$.

ли аллеля rs1041981*A, воспитанные в многодетной семье (3 и более детей), демонстрируют более высокие показатели невербального интеллекта по сравнению с носителями генотипа rs1041981*C/C (рис. 2, а). Кроме того, обнаружено, что табакокурение оказывает модулирующий эффект на ассоциацию локуса rs2230912 в гене *P2RX7* ($\beta = -1.70$; $\beta_{ST} = -0.10$; $p = 0.022$) с различиями в уровне невербального интеллекта. В частности, среди курящих индивидов наблюдался дозозависимый эффект минорного аллеля rs2230912*G в гене *P2RX7* на снижение уровня невербального интеллекта (см. рис. 2, б). Полиморфные локусы в генах *IL1B* (rs16944), *IL1A* (rs1800587), *CRP* (rs3093077) не продемонстрировали ассоциаций с индивидуальными различиями в уровне невербального интеллекта.

Обсуждение

Система воспалительного ответа организма играет важную роль в формировании и нормальном функционировании когнитивных функций мозга (Sartori et al., 2012;

Fard, Stough, 2019). В нашем исследовании предпринята попытка выявить доказательства вовлеченности генов, кодирующих белки системы медиаторов воспаления организма, в формирование индивидуальных различий в уровне невербального интеллекта. Результаты этой работы идентифицировали участие генов фактора некроза опухоли альфа (*TNF*) и пуринергического рецептора *P2X7* (*P2RX7*) и таких социальных параметров, как статус табакокурения и количество sibлингов у испытуемого в детстве в развитии когнитивных способностей. Ранее нами также был выявлен модулирующий эффект количества sibлингов на развитие когнитивных способностей (Казанцева и др., 2016). Полученные результаты могут представить ценную информацию для определения генетических механизмов, лежащих в основе формирования когнитивных функций мозга в целом и невербального интеллекта в частности.

На сегодняшний день существует относительно немного научных исследований, посвященных изучению

системы воспалительного ответа организма в контексте когнитивных функций мозга в норме. Этому может быть несколько объяснений. Когнитивные функции мозга представляют собой сложный личностный конструкт, в основе формирования которого лежит большое количество как биологически обусловленных факторов, так и параметров внешней среды (Xu et al., 2015; Wang et al., 2019). В связи с этим генетические данные относительно этого когнитивного фенотипа накапливаются медленно, большая часть работ направлена на изучение более очевидных биологических систем, которые могут оказывать непосредственное влияние на передачу информации между нейронами, нейрогенез, дифференцировку нейронов и др. (Kazantseva et al., 2020; Казанцева и др., 2021). Второй причиной может быть то, что долгое время мозг считался органом, полностью изолированным от иммунных процессов. Однако к настоящему времени появляется все больше данных о клеточных компонентах врожденного и приобретенного иммунитета, представленных в головном мозге (Filiano et al., 2015; Morimoto, Nakajima, 2019).

Воспалительная реакция организма относится к неспецифическому врожденному иммунитету и возникает в ответ на проникновение патогена. Научные публикации свидетельствуют о том, что воспалительный процесс в мозге, в первую очередь, связан с работой микроглиальных клеток (Li, Vargas, 2018), которые представляют собой большую популяцию иммунных клеток в центральной нервной системе (Ginhoux et al., 2010). Одна из главных функций микроглии – поддержание баланса воспалительных и противовоспалительных процессов в интактном мозге (Li, Vargas, 2018). Нарушение этого баланса может трансформироваться в патологический процесс, инициирующий эндогенное нейровоспаление (Wake et al., 2011), приводящее к повреждению целостности нейронов. Последнее, в свою очередь, может быть результатом действия факторов, ответственных за активацию микроглии, и влиять на прохождение когнитивных процессов в головном мозге. Это отчасти может объяснить обнаруженные в этой работе ассоциации полиморфных маркеров гена, кодирующего фактор некроза опухоли альфа (*TNF*), с вариациями в уровне невербального интеллекта. Показана ассоциация минорных аллелей полиморфных локусов rs1800629 и rs1041981 гена *TNF* (на уровне гаплотипа) с более высоким уровнем невербального интеллекта у психически здоровых индивидов. Белок *TNF α* – один из провоспалительных цитокинов, играет важную роль в инициации и регулировании цитокинового каскада в процессе воспалительной реакции (Makhatadze, 1998). Согласно литературным данным, дефицит *TNF α* приводит к неконтролируемому воспалительному ответу, что, в свою очередь, может выражаться в хроническом течении воспалительного процесса и негативно влиять на целостность нейронов (Raffaele et al., 2020).

Изученные нами полиморфные локусы rs1800629 (с.-488G>A) в гене *TNF* и rs1041981 (с.179C>A или Thr60Asn) в гене *LTA* являются функционально значимыми, и минорные аллели ассоциированы с повышенной экспрессией генов *TNF/LTA* (Hameed et al., 2018), что свидетельствует о том, что наши результаты согласуются с данными предыдущих исследований. Исходя из получен-

ных результатов, можно предположить, что повышенная экспрессия гена *TNF* может выполнять протекторную функцию и способствовать более контролируемому воспалительному процессу в головном мозге, что позитивным образом сказывается на когнитивных функциях человека.

Необходимо отметить, что положительный эффект минорных аллелей в гене *TNF* на улучшение когнитивных показателей наблюдался только в условиях наличия «неблагоприятного» аллеля $\epsilon 4$ в гене *APOE*. Известно, что белок АРОЕ, наряду с вовлеченностью в метаболизм холестерина, обладает также иммуномодулирующими свойствами, и все чаще в литературе появляются свидетельства, указывающие на роль АРОЕ в развитии нейродегенеративных заболеваний. На сегодняшний день известно, что АРОЕ может изменять ответ ЦНС на острое и хроническое повреждение, таким образом, быть активным участником регуляции процесса активации и деактивации микроглии (Fitz et al., 2021).

Обнаруженная в нашем исследовании ассоциация полиморфных вариантов гена *TNF* с невербальным интеллектом у носителей «рискового» аллеля $\epsilon 4$ гена *APOE* может объясняться тесной связью этих белков в организме человека. В работе D.T. Laskowitz с коллегами (1997) показано, что АРОЕ способен блокировать секрецию *TNF α* глиальными клетками, а дефицит *TNF α* в ЦНС приводит к нарушению баланса в воспалительных и противовоспалительных процессах в интактном мозге. Таким образом, благоприятный эффект наличия минорных аллелей в гене *TNF* (на уровне гаплотипа) на формирование когнитивных способностей может быть как раз обусловлен АРОЕ-связанным изменением секреции *TNF α* и, как следствие, определенным уровнем нейровоспаления.

Интересными представляются результаты ген-средовых исследований. Так, обнаружено, что число детей в семье может оказывать модулирующий эффект на ассоциацию полиморфного локуса rs1800629 гена *TNF* с вариациями в уровне невербального интеллекта. В литературе существует множество противоречивых данных, касающихся вопроса влияния «интеллектуального климата» в семье на уровень интеллекта. Результаты большей части исследований свидетельствуют о том, что младшие дети менее успешны в обучении и имеют более низкие показатели по когнитивным тестам, если сравнивать их с первенцами (Kanazawa, 2012). Такие наблюдения объясняются тем, что один ребенок в семье получает больше родительского внимания и времени, в то время как с появлением каждого последующего ребенка времени и ресурсов родителей становится недостаточно. Тем не менее такие закономерности справедливы больше для вербального интеллекта и могут не распространяться на невербальный (Blake, 2020).

В нашем исследовании не было найдено различий в уровне когнитивных способностей в зависимости от размера семьи. Но ассоциация более высоких показателей в уровне невербального интеллекта с наличием минорного аллеля rs1041981*А в гене *TNF* наблюдалась только среди индивидов, выросших в многодетной семье, в то время как в группах лиц с другим числом сиблингов *TNF*-зависимой ассоциации с когнитивными показателями не отмечено. С другой точки зрения, невербальный интеллект положительно коррелирует с размером семьи, поскольку

дети в больших семьях лучше считывают невербальные сигналы в связи со снижением вербальных контактов (Mogand, 1999). Таким образом, как раз в случае воспитания в многодетной семье, способствующего развитию невербальных процессов (Mogand, 1999), существенную роль в формировании невербального интеллекта играют генетически детерминированные особенности пророспалительного ответа организма, связанные с экспрессией гена *TNF*. Полученные нами данные указывают на благоприятный эффект минорного аллеля rs1041981*А в гене *TNF*, ассоциированного с более контролируемым воспалительным процессом в головном мозге, на формирование невербального интеллекта, который проявляется лишь в условиях ограниченности вербальных родительских ресурсов (т. е. многодетной семьи).

Второй статистически значимый результат ген-средового анализа, проведенного в этой работе, продемонстрировал модулирующий эффект «статуса курения» на ассоциацию полиморфного варианта rs2230912 в гене *P2RX7* с показателями невербального интеллекта. Так, носители аллеля rs2230912*G гена *P2RX7* продемонстрировали снижение уровня невербального интеллекта в группе курящих людей по сравнению с носителями других генотипов. Рецептор *P2RX7* относится к пуринергической сигнальной системе, которая регулирует взаимодействие нейронов и поведение глиальных клеток, в первую очередь микроглии (Lister et al., 2007).

Согласно литературным данным, транзиция аллеля А на G полиморфного маркера rs2230912 гена *P2RX7* приводит к замене глутамата на аргинин в 460-м положении, что выражается в изменении передачи сигналов транслируемым белком *P2RX7* (Winham et al., 2019). Этот рецептор участвует в секреции и процессах деградации внеклеточного АТФ, относящегося к молекулам, индуцирующим воспаление. Нарушение метаболизма АТФ приводит к повышению концентрации этой молекулы в межклеточном пространстве, что может способствовать хроническому воспалительному процессу в ЦНС и негативно влиять на целостность нейронов (Шевела и др., 2020). Причиной нарушения метаболизма АТФ в организме также является сигаретный дым. Одним из механизмов воздействия сигаретного дыма на метаболизм АТФ может быть его способность вызывать изменения в экспрессии гена *TSPO*, кодирующего одноименный транслокаторный белок, высокая концентрация которого обнаруживается во внешней митохондриальной мембране, отвечающей за синтез АТФ (Zeineh et al., 2019). Кроме того, в современной литературе существуют работы, связывающие возникновение когнитивных нарушений с никотиновой зависимостью и количеством выкуренных сигарет в день. Согласно масштабным лонгитюдным исследованиям индивидов с никотиновой зависимостью, было показано снижение объема рабочей памяти и способности решать проблемы (Vermeulen et al., 2018).

Изученный нами полиморфный локус (аллель G) и увеличение экспрессии белка *P2RX7* ранее были ассоциированы с риском развития аффективных и депрессивных расстройств (Winham et al., 2019), что частично согласуется с нашими результатами о более низком уровне когнитивного функционирования у носителей аллеля

rs2230912*G, которое проявляется только в условиях увеличенной нейровоспалительной реакции (табакокурения). Таким образом, предположительно, снижение уровня невербального интеллекта может быть связано с изменениями метаболизма АТФ и ассоциированного с этим нейровоспалительного процесса.

Заключение

Проведенное нами исследование имеет свои ограничения, поскольку результаты были получены с использованием средней по размеру выборки. Другим ограничением является небольшое количество проанализированных полиморфных локусов, что делает наши выводы о вовлеченности системы медиаторов воспаления неполными. Необходимо также отметить, что в этой работе не проведена оценка корреляции между уровнем невербального и вербального интеллектов, а также других когнитивных характеристик, что не позволяет сделать окончательные выводы о специфичности продемонстрированных генетических ассоциаций именно для невербального интеллекта. Тем не менее полученные результаты закладывают важный фундамент и задают направление для изучения генетически обусловленных факторов, лежащих в основе рассмотренного когнитивного параметра.

Настоящая работа имеет и сильные стороны: впервые осуществлен анализ ассоциаций генов, белковые продукты которых участвуют в регуляции воспалительного ответа организма, с невербальным интеллектом. Кроме того, наше исследование включает в себя анализ ген-средовых взаимодействий, который помогает понять биологическую природу невербального интеллекта и роль иммунной системы в манифестации межиндивидуальных различий в уровне этого когнитивного конструкта у психически здоровых индивидов.

Список литературы / References

- Алексеева О.С., Кирик О.В., Гилерович Е.Г., Коржевский Д.Э. Микроглия головного мозга: происхождение, структура и функции. *Журн. эвол. биохимии и физиологии*. 2019;55(4):231-241. DOI 10.1134/S0044452919040028.
- [Alekseeva O.S., Kirik O.V., Gilerovich E.G., Korzhevskii D.E. Microglia of the brain: origin, structure and functions. *Zhurnal Evolutsionnoy Biokhimii i Phiziologii = Journal of Evolutionary Biochemistry and Physiology*. 2019;55(4):231-241. DOI 10.1134/S0044452919040028. (in Russian)]
- Казанцева А.В., Еникеева Р.Ф., Давыдова Ю.Д., Мустафин Р.Н., Тахирова З.Р., Малых С.Б., Лобаскова М.М., Тихомирова Т.Н., Хуснутдинова Э.К. Вовлеченность генов *KIBRA* и *APOE* в формирование особенностей пространственного мышления человека. *Вавиловский журнал генетики и селекции*. 2021;25(8):839-846. DOI 10.18699/VJ21.097.
- [Kazantseva A.V., Enikeeva R.F., Davydova Yu.D., Mustafin R.N., Takhirova Z.R., Malykh S.B., Lobaskova M.M., Tikhomirova T.N., Khusnutdinova E.K. The role of the *KIBRA* and *APOE* genes in developing spatial abilities in humans. *Vavilovskii Zhurnal Genetiki i Seleksii = Vavilov Journal of Genetics and Breeding*. 2021;25(8): 839-846. DOI 10.18699/VJ21.097. (in Russian)]
- Казанцева А.В., Еникеева Р.Ф., Романова А.Р., Башкатов С.А., Галютдинова С.И., Тихомирова Т.Н., Малых С.Б., Хуснутдинова Э.К. Гены семейства нейрексинов (*CNTNAP2* и *NRXN1*): их роль в развитии математической тревожности. *Мед. генетика*. 2016;15(11):17-23.

- [Kazantseva A.V., Enikeeva R.F., Romanova A.R., Bashkatov S.A., Galyautdinova S.I., Tikhomirova T.N., Malykh S.B., Khusnutdinova E.K. Neurexin family genes (*CNTNAP2* and *NRXN1*): their involvement in mathematics anxiety. *Meditsinskaya Genetika = Medical Genetics*. 2016;15(11):17-23. (in Russian)]
- Шевела Е.Я., Маркова Е.В., Князева М.А., Проскурина А.С., Ефремов Я.Р., Молодцов В.В., Селедцов И.А., Останин А.А., Богачев С.С., Колчанов Н.А., Черных Е.Р. Изменение транскриптома генов гиппокампа мышей в модели депрессии при интраназальном введении биоактивных факторов М2 макрофагов. *Матем. биология и биоинформатика*. 2020;15(2):357-393. DOI 10.17537/2020.15.357.
- [Shevela E.Y., Markova E.V., Knyazheva M.A., Proskurina A.S., Efremov Y.R., Molodtsov V.V., Seledtsov I.A., Ostanin A.A., Bogachev S.S., Kolchanov N.A., Chernykh E.R. Changes in the hippocampal genes transcriptome in depression model mice upon intranasal exposure to m2 macrophage secretome factors. *Matematicheskaya Biologiya i Bioinformatika = Mathematical Biology and Bioinformatics*. 2020;15(2):357-393. DOI 10.17537/2020.15.357. (in Russian)]
- Blake J. Family Size and Achievement. Berkeley: University of California Press, 2020. DOI 10.1525/9780520330597.
- Dawson M. Verbal intelligence. In: Volkmar F.R. (Ed.). *Encyclopedia of Autism Spectrum Disorders*. New York: Springer, 2013;3243-3250. DOI 10.1007/978-1-4419-1698-3_375.
- Dominici R., Cattaneo M., Malferrari G., Archi D., Mariani C., Grimaldi L.M., Biunno I. Cloning and functional analysis of the allelic polymorphism in the transcription regulatory region of interleukin-1 alpha. *Immunogenetics*. 2002;54(2):82-86. DOI 10.1007/s00251-002-0445-9.
- Emrani S., Arain H.A., DeMarshall C., Nuriel T. *APOE4* is associated with cognitive and pathological heterogeneity in patients with Alzheimer's disease: a systematic review. *Alz. Res. Therapy*. 2020; 12(1):141. DOI 10.1186/s13195-020-00712-4.
- Erdman V.V., Nasibullin T.R., Tuktarova I.A., Somova R.S., Mustafina O.E. Analysis of *FOXO1A* and *FOXO3A* gene allele association with human longevity. *Russ. J. Genet*. 2016;52(4):416-422. DOI 10.1134/S1022795416020034.
- Fard M.T., Stough C. A review and hypothesized model of the mechanisms that underpin the relationship between inflammation and cognition in the elderly. *Front. Aging Neurosci*. 2019;11:56. DOI 10.3389/fnagi.2019.00056.
- Feklicheva I., Zakharov I., Chipeeva N., Maslennikova E., Korobova S., Adamovich T., Ismatullina V., Malykh S. Assessing the relationship between verbal and nonverbal cognitive abilities using resting-state EEG functional connectivity. *Brain Sci*. 2021;11(1):94. DOI 10.3390/brainsci11010094.
- Ferro A., Auguste Y.S.S., Cheadle L. Microglia, cytokines, and neural activity: unexpected interactions in brain development and function. *Front. Immunol*. 2021;12:703527. DOI 10.3389/fimmu.2021.703527.
- Filiano A.J., Gadani S.P., Kipnis J. Interactions of innate and adaptive immunity in brain development and function. *Brain Res*. 2015; 1617:18-27. DOI 10.1016/j.brainres.2014.07.050.
- Fitz N.F., Nam K.N., Wolfe C.M., Letronne F., Playso B.E., Iordanova B.E., Kozai T.D.Y., Biedrzycki R.J., Kagan V.E., Tyurina Y.Y., Han X., Lefterov I., Koldamova R. Phospholipids of APOE lipoproteins activate microglia in an isoform-specific manner in pre-clinical models of Alzheimer's disease. *Nat. Commun*. 2021;12(1): 3416. DOI 10.1038/s41467-021-23762-0.
- Franić S., Dolan C.V., van Beijsterveldt C.E., Pol H.H.E., Bartels M., Boomsma D.I. Genetic and environmental stability of intelligence in childhood and adolescence. *Twin Res. Hum. Genet*. 2014;17(3): 151-163. DOI 10.1017/thg.2014.26.
- Franke H., Schepper C., Illes P., Krügel U. Involvement of P2X and P2Y receptors in microglial activation *in vivo*. *Purinergic Signal*. 2007;3(4):435-445. DOI 10.1007/s11302-007-9082-y.
- Ginhoux F., Greter M., Leboeuf M., Nandi S., See P., Gokhan S., Mehler M.F., Conway S.J., Ng L.G., Stanley E.R., Samokhvalov I.M., Merad M. Fate mapping analysis reveals that adult microglia derive from primitive macrophages. *Science*. 2010;330(6005):841-845. DOI 10.1126/science.1194637.
- Hameed I., Masoodi S.R., Malik P.A., Mir S.A., Ghazanfar K., Ganai B.A. Genetic variations in key inflammatory cytokines exacerbates the risk of diabetic nephropathy by influencing the gene expression. *Gene*. 2018;661:51-59. DOI 10.1016/j.gene.2018.03.095.
- Haruwaka K., Ikegami A., Tachibana Y., Ohno N., Konishi H., Hashimoto A., Matsumoto M., Kato D., Ono R., Kiyama H., Moorhouse A.J., Nabekura J., Wake H. Dual microglia effects on blood brain barrier permeability induced by systemic inflammation. *Nat. Commun*. 2019;10(1):5816. DOI 10.1038/s41467-019-13812-z.
- Kanazawa S. Intelligence, birth order, and family size. *Pers. Soc. Psychol. Bull*. 2012;38(9):1157-1164. DOI 10.1177/0146167212445911.
- Kazantseva A.V., Enikeeva R.F., Romanova A.R., Galyautdinova S.I., Malykh S.B., Khusnutdinova E.K. Stress-associated cognitive functioning is controlled by variations in synaptic plasticity genes. *Russ. J. Genet*. 2020;56(1):88-95. DOI 10.1134/S1022795420010068.
- Kierdorf K., Prinz M. Microglia in steady state. *J. Clin. Invest*. 2017; 127(9):3201-3209. DOI 10.1172/JCI90602.
- Kuschner E.S. Nonverbal intelligence. In: Volkmar F.R. (Eds.). *Encyclopedia of Autism Spectrum Disorders*. New York: Springer, 2013; 82-139. DOI 10.1007/978-1-4419-1698-3_354.
- Lanfranco M.F., Sepulveda J., Kopetsky G., Rebeck G.W. Expression and secretion of apoE isoforms in astrocytes and microglia during inflammation. *Glia*. 2021;69(6):1478-1493. DOI 10.1002/glia.23974.
- Laskowitz D.T., Goel S., Bennett E.R., Matthew W.D. Apolipoprotein E suppresses glial cell secretion of TNF α . *J. Neuroimmunol*. 1997;76(1-2):70-74. DOI 10.1016/s0165-5728(97)00021-0.
- Li Q., Barres B.A. Microglia and macrophages in brain homeostasis and disease. *Nat. Rev. Immunol*. 2018;18(4):225-242. DOI 10.1038/nri.2017.125.
- Li Y., Liu Y., Li J., Qin W., Li K., Yu C., Jiang T. Brain anatomical network and intelligence. *PLoS Comput. Biol*. 2009;5(5):e1000395. DOI 10.1371/journal.pcbi.1000395.
- Lister M.F., Sharkey J., Sawatzky D.A., Hodgkiss J.P., Davidson D.J., Rossi A.G., Finlayson K. The role of the purinergic P2X7 receptor in inflammation. *J. Inflamm. (Lond)*. 2007;4:5. DOI 10.1186/1476-9255-4-5.
- Makhatadze N.J. Tumor necrosis factor locus: genetic organisation and biological implications. *Hum. Immunol*. 1998;59(9):571-579. DOI 10.1016/s0198-8859(98)00056-1.
- Morand D.A. Family size and intelligence revisited: the role of emotional intelligence. *Psychol. Rep*. 1999;84(2):643-649. DOI 10.2466/pr0.1999.84.2.643.
- Morimoto K., Nakajima K. Role of the immune system in the development of the central nervous system. *Front. Neurosci*. 2019;13:916. DOI 10.3389/fnins.2019.00916.
- Mustafin R.N., Kazantseva A.V., Khusnutdinova E.K., Malykh S.B. Genetic mechanisms of cognitive development. *Russ. J. Genet*. 2020;56(8):891-902. DOI 10.1134/S102279542007011X.
- Naitza S., Porcu E., Steri M., Taub D.D., Mulas A., Xiao X., Strait J., Dei M., Lai S., Busonero F., Maschio A., Usala G., Zoledziewska M., Sidore C., Zara I., Pitzalis M., Loi A., Virdis F., Piras R., Deidda F., Whalen M.B., Crisponi L., Concas A., Podda C., Uzzau S., Scheet P., Longo D.L., Lakatta E., Abecasis G.R., Cao A., Schlesinger D., Uda M., Sanna S., Cucca F. A genome-wide association scan on the levels of markers of inflammation in Sardinians reveals associations that underpin its complex regulation. *PLoS Genet*. 2012;8(1):e1002480. DOI 10.1371/journal.pgen.1002480.
- Parkhurst C.N., Yang G., Ninan I., Savas J.N., Yates J.R. 3rd, Lafaille J.J., Hempstead B.L., Littman D.R., Gan W.B. Microglia promote learning-dependent synapse formation through brain-derived

- neurotrophic factor. *Cell*. 2013;155(7):1596-1609. DOI 10.1016/j.cell.2013.11.030.
- Raffaie S., Lombardi M., Verderio C., Fumagalli M. TNF production and release from microglia via extracellular vesicles: impact on brain functions. *Cells*. 2020;9(10):2145. DOI 10.3390/cells9102145.
- Raven J. The Raven's progressive matrices: change and stability over culture and time. *Cogn. Psychol.* 2000;41(1):1-48. DOI 10.1006/cogp.1999.0735.
- Sartori A.C., Vance D.E., Slater L.Z., Crowe M. The impact of inflammation on cognitive function in older adults. *J. Neurosci. Nurs.* 2012;44(4):206-217. DOI 10.1097/JNN.0b013e3182527690.
- Tayel S.I., Fouda E.A.M., Elshayeb E.I., Eldakamawy A.R.A., El-Kousy S.M. Biochemical and molecular study on interleukin-1 β gene expression and relation of single nucleotide polymorphism in promoter region with Type 2 diabetes mellitus. *J. Cell Biochem.* 2018;119(7):5343-5349. DOI 10.1002/jcb.26667.
- Vermeulen J.M., Schirmbeck F., Blankers M., van Tricht M., Brugge-man R., van den Brink W., de Haan L. Genetic Risk and Outcome of Psychosis (GROUP) investigators. Association between smoking behavior and cognitive functioning in patients with psychosis, siblings, and healthy control subjects: results from a prospective 6-year follow-up study. *Am. J. Psychiatry.* 2018;175(11):1121-1128. DOI 10.1176/appi.ajp.2018.18010069.
- Vitek M.P., Brown C.M., Colton C.A. APOE genotype-specific differences in the innate immune response. *Neurobiol. Aging.* 2009; 30(9):1350-1360. DOI 10.1016/j.neurobiolaging.2007.11.014.
- Vyshedskiy A., Dunn R., Piryatinsky I. Neurobiological mechanisms for nonverbal IQ tests: implications for instruction of nonverbal children with autism. *Res. Ideas Outcomes.* 2017;3:e13239. DOI 10.3897/RIO.3.E13239.
- Wake H., Moorhouse A.J., Nabekura J. Functions of microglia in the central nervous system – beyond the immune response. *Neuron Glia Biol.* 2011;7(1):47-53. DOI 10.1017/S1740925X12000063.
- Wang Y., Du Y., Li J., Qiu C. Lifespan intellectual factors, genetic susceptibility, and cognitive phenotypes in aging: implications for interventions. *Front. Aging Neurosci.* 2019;11:129. DOI 10.3389/fragi.2019.00129.
- Winham S.J., Bobo W.V., Liu J., Coombes B., Backlund L., Frye M.A., Biernacka J.M., Schalling M., Lavebratt C. Sex-specific effects of gain-of-function P2RX7 variation on bipolar disorder. *J. Affect. Disord.* 2019;245:597-601. DOI 10.1016/j.jad.2018.11.007.
- Xu C., Sun J., Duan H., Ji F., Tian X., Zhai Y., Wang S., Pang Z., Zhang D., Zhao Z., Li S., Gue M.M., Hjelmberg J.V., Christensen K., Tan Q. Gene, environment and cognitive function: a Chinese twin ageing study. *Age Ageing.* 2015;44(3):452-457. DOI 10.1093/ageing/afv015.
- Zeineh N., Nagler R., Gabay M., Weizman A., Gavish M. Effects of cigarette smoke on TSPO-related mitochondrial processes. *Cells.* 2019;8(7):694. DOI 10.3390/cells8070694.

ORCID ID

R.F. Enikeeva orcid.org/0000-0002-4301-5283
A.V. Kazantseva orcid.org/0000-0002-3744-8058
Yu.D. Davydova orcid.org/0000-0003-3508-4710
R.N. Mustafin orcid.org/0000-0002-4091-382X
S.B. Malykh orcid.org/0000-0002-3786-7447
Y.V. Kovas orcid.org/0000-0001-9633-6374
E.K. Khusnutdinova orcid.org/0000-0003-2987-3334

Благодарности. Работа выполнена при финансовой поддержке гранта Российского научного фонда (проект № 17-78-30028) в части сбора психологических данных и биологических образцов, мегагранта Правительства РФ (проект № 075-15-2021-595) в части статистической обработки и биоинформатического анализа данных, мегагранта Правительства Республики Башкортостан в части генотипирования изученных вариантов.

Конфликт интересов. Авторы заявляют об отсутствии конфликта интересов.

Поступила в редакцию 04.10.2021. После доработки 12.01.2022. Принята к публикации 27.01.2022.