

УДК 612.821.6:612.822.3

ПОЛОВЫЕ РАЗЛИЧИЯ В ЭФФЕКТЕ ПОЛИМОРФИЗМА *Val66Met* МОЗГОВОГО НЕЙРОТРОФИЧЕСКОГО ФАКТОРА (*BDNF*) В ОТНОШЕНИИ ПОКАЗАТЕЛЕЙ БАЗОВОЙ ЭЭГ-КОННЕКТИВНОСТИ

© 2024 г. Е. Ю. Приводнова^{1, 2, *}, Н. В. Вольф^{1, 2}

¹ФГБНУ Научно-исследовательский институт нейронаук и медицины, Новосибирск, Россия

²Новосибирский государственный университет, Новосибирск, Россия

*E-mail: privodnovaeu@neuronm.ru

Поступила в редакцию 19.07.2023 г.

После доработки 24.11.2023 г.

Принята к публикации 08.12.2023 г.

Зависимая от генотипа по полиморфизму *Val66Met* гена *BDNF* секреция нейротрофина влияет на морфологические и функциональные изменения в развивающейся и зрелой нервной системе, в частности, может вносить вклад в связанные с деградацией белого вещества изменения коннективности, наблюдаемые при старении. Также показано, что ассоциированные с *Val66Met* полиморфизмом различия в коннективности между корковыми структурами опосредованы полом испытуемых. Однако работы, в которых эффекты полиморфизма в отношении коннективности рассматриваются с учетом возрастных и половых различий отсутствуют. В связи с этим в настоящем исследовании рассмотрены ассоциации полиморфизма *Val66Met* гена *BDNF* с характеристиками отставленной фазовой синхронизации на основе данных электроэнцефалограммы (ЭЭГ) у 223 молодых (от 18 до 35 лет) и 134 пожилых (старше 55 лет) мужчин и женщин. В анализ вошли связи между 84 корковыми областями, выделенными на основе 42 областей Бродмана, расположенных в левом и правом полушарии. Статистически значимым эффектом, включающим фактор полиморфизма, было взаимодействие ПОЛ × ГЕНОТИП при рассмотрении связей на частоте α_1 -ритма: у мужчин *Val/Met* сила тридцати трех связей выше по сравнению с мужчинами *Val/Val* генотипа. Усиление связей наблюдалось преимущественно между парагиппокампальными областями разных полушарий. На частоте γ -ритма ассоциированные с генотипом особенности коннективности различались в зависимости от пола и возраста. У молодых испытуемых значение коннективности у женщин *Val/Val* было меньше по сравнению с мужчинами, однако различий между *Val/Val* и *Met*-носителями не было выявлено ни в одной возрастной группе. Обнаруженное совместное влияние пола и генотипа *BDNF* на показатели фоновой ЭЭГ-коннективности мозга является предпосылкой для дальнейшего изучения роли этих факторов в формировании базовых характеристик активности мозга.

Ключевые слова: нейротрофический фактор мозга, *BDNF Val66Met* полиморфизм, коннективность, фоновая ЭЭГ, отставленная фазовая синхронизация, половые различия.

DOI: 10.31857/S0131164624020024, **EDN:** VLCPMR

Ввиду увеличения продолжительности жизни и сроков трудовой деятельности, изучение факторов, влияющих на ментальное здоровье в пожилом возрасте, приобретает особую социальную значимость. Установлено, что гетерогенность ментального старения в значительной степени обусловлена влиянием генетических факторов. Одним из генов-кандидатов, который может влиять на когнитивное старение, является ген *BDNF* (*brain-derived neurotrophic factor*, нейротрофический фактор мозга). Однонуклеотидный полиморфизм *Val66Met* в гене *BDNF* приводит к замене валина на метионин в области продомена

белка-предшественника (proBDNF), что вызывает снижение зависящего от активности высвобождения BDNF в синаптическую щель [1, 2]. Зависимая от генотипа BDNF секреция нейротрофина влияет на морфологические и функциональные изменения в развивающейся и зрелой нервной системе [3], в частности, может вносить вклад в связанные с деградацией белого вещества изменения коннективности, наблюдаемые при старении [4, 5]. Наряду с этим предполагается, что возрастные изменения в интеграции структур мозга могут быть обусловлены разным влиянием связанных с полиморфизмом вариантов proBDNF:

усиливающим эффектом proBDNF *Val66* в отношении синаптической депрессии и ослабляющим относительно потенциации при отсутствии такового действия у proBDNF *Met66* [2, 6].

Однако работы по исследованию ассоциаций между полиморфизмом *Val66Met* гена *BDNF* и коннективностью малочисленны. В большинстве из них рассматриваются взаимосвязи гиппокампа с другими структурами мозга [7–9], что обусловлено большим количеством работ, отмечающих ассоциации полиморфизма с зависящими от гиппокампа процессами памяти [10]. По данным фМРТ-исследований у детей и молодых испытуемых обнаружена большая коннективность между гиппокампом и корковыми областями у *Val/Val* генотипа по сравнению с *Met*-носителями [7, 8]. Однако у пожилых испытуемых *Val/Val* генотипа обнаружены более сильные связи только между гиппокампом и мозжечком [9]. В исследованиях с использованием магнитоэнцефалографии (МЭГ), проведенном на пожилых женщинах, выявлена усиленная коннективность между передними и задними областями коры на частоте γ -ритма у *Val/Val* по сравнению с *Val/Met* [11]. Несогласованность результатов, полученных на пожилых испытуемых, может быть обусловлена как применением разных методов оценки коннективности, так и половыми различиями. Единственная работа, направленная на выявление эффекта пола была проведена на молодых испытуемых и показала, что опосредованные *Val66Met* полиморфизмом различия в коннективности между гиппокампом, парагиппокампальной областью и темпорально-фронтальными областями (*Val/Val* > *Met*-носителей) сильнее выражены у женщин по сравнению с мужчинами [8]. В единичных исследованиях, рассматривающих ассоциации между полиморфизмом и связями инсулярной коры [12], взаимосвязями структур, входящих в дефолт систему мозга [13], также выявлены значимые эффекты.

Исходя из приведенных данных, можно считать, что при исследовании эффектов полиморфизма *Val66Met* гена *BDNF* перспективным является не только рассмотрение связей гиппокампа, но и взаимодействий между другими структурами мозга с учетом факторов возраста и пола. Использование в исследовании неинвазивного метода ЭЭГ, непосредственно отражающего нейронную активность с рассмотрением эффектов в отдельных хорошо изученных с точки зрения физиологической значимости частотных диапазонах, позволит получить важные функциональные характеристики ассоциаций между полиморфизмом и синаптическими связями. Показано, что определяемая по фоновой ЭЭГ-коннективность показывает высокую наследуемость [14, 15] и ретестовую надежность [16]. В наших предыдущих работах показаны ассоциации между полимор-

физмом *Val66Met* и эффективностью вербальной памяти [17, 18], которая может быть ассоциирована с характеристиками коннективности.

Таким образом, в работе были поставлены следующие задачи — определить опосредуют ли пол и возраст ассоциации между полиморфизмом *Val66Met* и коннективностью ЭЭГ; связаны ли опосредованные полиморфизмом различия в коннективности с показателями вербальной памяти.

МЕТОДИКА

В исследовании принимали участие мужчины и женщины европеоиды молодого ($n = 230$, 18–35 лет) и старшего возраста ($n = 135$, 55–80 лет). Выборку составили студенты, аспиранты, технический, административный и научный персонал Новосибирского государственного университета и научно-исследовательских институтов Сибирского отделения РАН. Все испытуемые на момент исследования учились или работали. Все испытуемые были праворукими согласно опроснику *M. Annett* [19]. Критериями исключения были психические, неврологические и серьезные соматические заболевания (рак, болезни сердца и диабет), черепно-мозговая травма в анамнезе, злоупотребление алкоголем или наркотиками, текущее лечение психотропными препаратами. Тестирование вербальной памяти проводили только у части испытуемых, поэтому в анализ ассоциаций генотипа, показателей коннективности и вербальной памяти вошли 153 чел. (107 *Val/Val* генотипа, 44 мужчины, и 46 *Val/Met* генотипа, 23 мужчины). При проведении дихотического тестирования были исключены испытуемые с нарушениями слуха.

Регистрация и предварительная обработка ЭЭГ. Во время записи электроэнцефалограммы (ЭЭГ) участники сидели в затемненной звукоизолированной комнате. Испытуемых просили расслабиться и не двигаться, а в состоянии с открытыми глазами смотреть на центральную точку монитора компьютера напротив, чтобы свести к минимуму движения глаз. ЭЭГ регистрировали от 60 электродов *Ag–AgCl*, закрепленных в эластичном шлеме, по модифицированной версии международной системы 10–20 (*American Electroencephalographic Society*, 1991) с помощью комплекса “*Neuroscan 4.4*” (*Compumedics Neuroscan USA Ltd.*, США). Лобный электрод использовали в качестве заземления, и объединенный ушной электрод — в качестве референтного. Сопротивление электродов не превышало 5 к Ω . ЭЭГ оцифровывали с частотой 1000 Гц и полосой пропускания 0–50 Гц. Одновременно регистрировали электроокулограмму, которая была использована для начальной идентификации и удаления артефактных

участков. Данные были подвергнуты анализу независимых компонентов (*Independent Component Analysis, ICA*) с использованием алгоритма *runica* в наборе инструментов *EEGLAB* (<http://www.sccn.ucsd.edu/eeglab/>). Все независимые компоненты были проверены с использованием алгоритма *SASICA* при зрительном контроле, и компоненты, не представляющие источник нейронной активности, были удалены из данных (менее 20% компонентов в каждой записи). ЭЭГ покоя при закрытых глазах сегментировали на эпохи по 1.5 с, количество свободных от артефактов эпох ЭЭГ было не менее 70 у всех испытуемых.

Расчет ЭЭГ-коннективности. Для получения более полной информации о вовлеченных структурах, а также для преодоления искажений, связанных с объемной проводимостью мозга [20], анализ коннективности проводили не на уровне отведений, а на уровне вокселей мозга [21]. Источники электрической активности локализовали с помощью *eLORETA* (*exact low resolution brain electromagnetic tomography method*, [22]). В *eLORETA* используется трехслойная сферическая модель головы, соотношенная с оцифрованным атласом *J. Talairah* и *P. Tournoux* (1998, *Brain Imaging centre, Montreal Neurological Institute*, Канада). Область исследования ограничена серым веществом коры и гиппокампа, пространственное разрешение при рассмотрении 6 239 вокселей составляет 5 мм. В программном пакете *eLORETA* на основе полей Бродмана (ПБ) были выделены области интереса (ОИ), между которыми впоследствии рассчитывали локальные связи. ОИ включали в себя один воксель в качестве центроида, чтобы не допустить возможного смещения в анализе, вызванного высокой корреляцией активности между соседними вокселями. В анализ функциональных связей вошли 84 ОИ на основе 42 областей Бродмана: 1, 2, 3, 4, 5, 6, 7, 8, 9, 10, 11, 13, 17, 18, 19, 20, 21, 22, 23, 24, 25, 27, 28, 29, 30, 31, 32, 33, 34, 35, 36, 37, 38, 39, 40, 41, 42, 43, 44, 45, 46, 47, расположенных в левом и правом полушарии (*J. Talairah* и *P. Tournoux*, 1988). Далее был вычислен спектральный временной ряд каждой ОИ. Чтобы избежать эффекта ложной коннективности между парой электродов, обусловленной вкладом одного общего референтного электрода [23], перед расчетом коннективности данные пересчитывали на общий средний референт. Показатели коннективности между ОИ рассчитывали с помощью отставленной фазовой синхронизации (*lagged phase synchronization*), которая позволяет измерить фазовую синхронизацию между двумя сигналами за вычетом вклада мгновенной нулевой фазы, которую принято считать нефизиологическим эффектом [24].

При старении наблюдается смещение α -диапазона ЭЭГ в область низких частот. В связи с этим использование стандартных границ частотных

диапазонов может приводить к искажениям в анализе характеристик ЭЭГ у лиц пожилого возраста [25]. В этом случае принято определять границы функциональных частотных диапазонов на основе индивидуальной частоты пика α -ритма (ИЧПА), рассчитываемой для каждого испытуемого. Для определения ИЧПА сначала рассчитывали спектральную мощность с помощью быстрого преобразования Фурье, затем выявляли частоту, на которой мощность ЭЭГ была наибольшей в расширенном α -диапазоне от 7 до 14 Гц [26] в отведениях $P_1, P_3, P_5, P_7, P_z, P_8, P_6, P_4, P_2, PO_3, PO_5, PO_7, PO_z, PO_8, PO_6, PO_4, O_1, O_z, O_2$ при закрытых глазах. В анализ брали среднее значение ИЧПА всех использованных каналов. Выделяли Δ (от 1 до ИЧПА-6 Гц)-, θ (от ИЧПА-6 до ИЧПА-4 Гц)-, α_1 (от ИЧПА-4 до ИЧПА-2 Гц)-, α_2 (ИЧПА-2 до ИЧПА Гц)-, α_3 (от ИЧПА до ИЧПА+2 Гц)-, β_1 (ИЧПА+2 до 20 Гц)-, β_2 (от 20 до 30 Гц)- и γ (от 30 до 45 Гц)-ритмы [27]. Например, при ИЧПА = 9 Гц границы диапазона α_1 -ритма будут от 5 (т.е. 9-4) до 7 (т.е. 9-2) Гц. Показатели коннективности были определены отдельно для каждого частотного диапазона.

Генотипирование. Геномную ДНК экстрагировали из клеток буккального эпителия. Генотипирование аллельных вариантов полиморфизма *BDNF Val66Met* проводили с помощью полимеразной цепной реакции (ПЦР) по методике *H.I. Sheikh et al.* [28]. В работе использовали четыре праймера для амплификации локуса *BDNF*, содержащего полиморфизм *rs6265* (номер в базе *Genebank: AB038670*). Первый набор праймеров (P1 (прямой) и P2 (обратный)) амплифицирует область 401 п.н., содержащую интересующий однонуклеотидный полиморфизм (*SNP*), тогда как второй набор (P3 и P4) праймеров является аллель-специфичным и учитывает замену $G \rightarrow A$. ПЦР-амплификацию проводили при начальной температуре денатурации 94°C в течение 5 мин, затем следовали 30 циклов 94°C в течение 45 с, 62.5°C в течение 60 с и 72°C в течение 60 с. На последней стадии проводили заключительную элонгацию при 72°C в течение 5 мин. Продукты ПЦР, включающие два аллель-специфичных ампликона (253 и 201 п.н.) и всю область (401 п.н.) в качестве внутреннего контроля, разделяли на 3% агарозном геле.

Исследование вербальной памяти. Вербальную память исследовали с помощью компьютеризированного дихотического теста [29]. Через головные телефоны испытуемым предъявляли 7 списков, состоящих из 10 пар синхронно предъявляемых конкретных односложных или двусложных существительных. Интервалы между парами слов в списке составляли 1 с, а между списками — 1 мин. Каждому списку предшествовала бинауральная команда “Внимание”. После предъявления списка следовала команда “Пишите”, после

которой испытуемые письменно воспроизводили в произвольном порядке все запомненные слова. Воспроизведение заканчивалось по команде “Конец воспроизведения”, предшествующей команде “Внимание” перед предъявлением следующего списка. Испытуемые получали инструкцию не прислушиваться только к одному уху, а попытаться запомнить, как можно больше слов с обоих ушей. Для анализа использовали показатели количества воспроизведенных слов с правого и левого уха.

Статистический анализ. В статистический анализ силы связей вошло 3486 связей. Статистический анализ был реализован в пакете *Network-Based Statistic toolbox v. 1.2* (<https://www.nitrc.org/projects/nbs/>) [30] на базе программного обеспечения *Matlab*. Анализ отдельных связей проводили с помощью линейных моделей в каждом частотном диапазоне с выделением факторов ГЕНОТИП (*Val/Val* и *Val/Met*), ПОЛ (мужчины, женщины), ВОЗРАСТ (молодые, пожилые). Связи со значением тестовой статистики, превышающими $p < 0.001$, считались надпороговыми, и на их основе производили идентификацию топологических кластеров, т.е. графов. Для анализа различий в показателях коннективности использовали непараметрические методы, которые представляют собой аналог статистических методов, основанных на оценке кластеров [31], где базовым эквивалентом кластера выступает граф. Под графом, или нейросетью, понимается совокупность связей, где каждый узел соединен с остальными либо напрямую, либо опосредованно, через другие узлы. Для коррекции множественных сравнений обычно применяются поправки Бонферрони или контроль ложных эффектов, но они могут быть слишком строгими и приводить к ошибкам II рода, кроме того они должны применяться при тестировании независимых переменных, однако показатели коннективности между различными парами электродов таковыми не являются [30]. Один из альтернативных способов контроля, который все чаще применяется при анализе массивов данных нейровизуализации, заключается в использовании непараметрических пертурбаций с оценкой размеров кластеров, что позволяет исключить слу-

чайные одиночные эффекты [30, 31]. Контроль ложноположительных результатов осуществляли на уровне каждого графа ($p < 0.05$) с использованием 5000 рандомизаций. Нейронные сети мозга визуализировались с помощью программы *BrainNet Viewer* (<http://www.nitrc.org/projects/bnv/>).

Для выявления ОИ (областей интереса), которые наиболее различались у *Val/Val*- и *Met*-носителей с точки зрения их связей с другими ОИ, авторы настоящей статьи представили результаты статистического контраста *NBS* как бинарный граф, где каждому ребру присваивалось значение 1, если оно отвечало критерию вхождения в статистически значимую нейросеть, в противном случае ребру присваивалось нулевое значение. Для каждого узла был вычислен суммарный показатель коннективности ОИ по количеству ребер. Также для каждого испытуемого рассчитывали показатель коннективности нейросети как среднее значение силы всех входящих в нейросеть связей.

Ассоциации генотипа, показателей коннективности и эффективности вербальной памяти исследовали с помощью дисперсионного и корреляционного анализа в *STATISTICA 10*. Величину эффекта рассчитывали по η^2 (*partial eta squared*). Все количественные переменные демонстрировали распределение, удовлетворительно приближенное к нормальному согласно руководству [32] (значения эксцесса в пределах 0–7 и асимметрии в пределах 0–2).

РЕЗУЛЬТАТЫ ИССЛЕДОВАНИЯ

Распределение генотипов не отличалось от равновесия Харди–Вайнберга как во всей группе ($\chi^2 = 0.88$, $p = 0.64$) также отдельно среди мужчин ($\chi^2 = 1.61$, $p = 0.45$) и женщин ($\chi^2 = 0.03$, $p = 0.98$). Учитывая недостаточное количество испытуемых с генотипом *Met/Met* ($n = 8$), они были исключены из последующего анализа данных. Демографические характеристики испытуемых представлены в табл. 1. Исследуемые различных групп не отличались по возрасту и уровню образования.

Таблица 1. Демографические характеристики у мужчин и женщин с разными генотипами полиморфизма *Val66Met* гена *BDNF*

Характеристики выборки	<i>Val/Val</i> , $n = 249$		<i>Val/Met</i> , $n = 108$		Статистические различия
	муж. ($n = 112$)	жен. ($n = 137$)	муж. ($n = 48$)	жен. ($n = 60$)	
Младшая/старшая группа, n	65/47	92/45	28/20	38/22	$\chi^2(3) = 2.59$, $p = 0.46$
Возраст, годы, $M(SD)$	40.45 (22.29)	34.98 (20.26)	39.81 (20.82)	36.11 (21.11)	$F(1, 353) = 0.13$, $p = 0.71$
Образование, годы, $M(SD)$	14.61 (2.01)	14.13 (1.8)	14.64 (1.7)	14.3 (1.7)	$F(1, 353) = 0.11$, $p = 0.72$

Различия в индикаторах коннективности, опосредованные полиморфизмом *Val66Met*. При анализе силы связей с выделением факторов ГЕНОТИП, ПОЛ, ВОЗРАСТ в соответствии с задачами исследования рассматривали только значимые эффекты фактора ГЕНОТИП и связанных с ним взаимодействий. Такие эффекты были обнаружены только на частотах α_1 - и γ -ритмов.

В α_1 -ритме выявлено значимое взаимодействие ГЕНОТИП \times ПОЛ (*FWE-corrected* $p = 0.019$). Последующий однофакторный дисперсионный анализ эффекта генотипа среди мужчин и женщин отдельно показал более высокую коннективность у *Val/Met* по сравнению с *Val/Val* носителями только у мужчин (33 связи из 3 486, *FWE-corrected* $p = 0.013$) (рис. 1), в то время как у женщин опосредованные полиморфизмом отличия отсутствовали.

Подробный анализ нейросети, в которой выявлены генетические различия у мужчин на частоте α_1 -ритма показал, что в нее вошли связи (*Val/Met* > *Val/Val*) между двадцатью шестью ОИ. Пятнадцать ОИ располагались в парагиппокампальной извилине и височной коре. Наибольшие различия в суммарных показателях коннективности обнаружены для ОИ в парагиппокампальной извилине (табл. 2). Из тридцати трех связей нейросети двадцать четыре были межполушарными.

Дисперсионный анализ среднего показателя коннективности нейросети на частоте α_1 -ритма (среднего значения силы всех входящих в данную нейросеть связей) с выделением факторов ГЕНОТИП, ПОЛ, ВОЗРАСТ выявил значимое взаимодействие факторов ГЕНОТИП \times ПОЛ ($F(1, 353) = 18.51$, $p < 0.0001$, $\eta^2 = 0.050$): коэффициент коннективности выявленной нейросети у мужчин *Val/Met*-носителей был выше как по сравнению

с мужчинами *Val/Val* генотипа, а также и по сравнению с женщинами *Val/Met* носителями ($p < 0.0001$) (рис. 2).

В γ -ритме дисперсионный анализ силы связей показал значимое взаимодействие ГЕНОТИП \times ПОЛ \times ВОЗРАСТ (*FWE-corrected* $p = 0.024$). Серия уточняющих однофакторных дисперсионных анализов выявила, что эффект обусловлен меньшими значениями коннективности у женщин по сравнению с мужчинами в группе *Val/Val* гомозигот молодого возраста (44 связи, *FWE-corrected* $p = 0.024$). Обусловленные полиморфизмом *Val66Met* различия не были значимыми ни среди мужчин, ни среди женщин. Самыми близкими к достоверным были различия в группе женщин старшего возраста: обнаружена более высокая коннективность у *Val/Val* гомозигот по сравнению с *Val/Met*-носителями для ста сорока семи связей как между передними и задними областями, так и между полушариями (*FWE-corrected* $p = 0.1$).

Ассоциации показателя коннективности нейросети с вербальной памятью в группе мужчин. Поскольку ассоциированные с генотипом различия были обнаружены только у мужчин, исследовали ассоциации между силой отдельных связей и показателем коннективности нейросети с количеством слов, воспроизведенных при их адресации правому и левому полушарию, только в этой группе. Выявлена близкая к значимой корреляция между суммарным показателем коннективности и эффективностью воспроизведения слов с обеих ушей ($r = 0.161$, $p = 0.055$).

Дисперсионный анализ с повторными измерениями (*repeated measures ANOVA*) по количеству воспроизведенных слов в дихотическом тесте с выделением межгрупповых факторов ГЕНОТИП и внутригруппового фактора ЛАТЕРАЛЬНОСТЬ

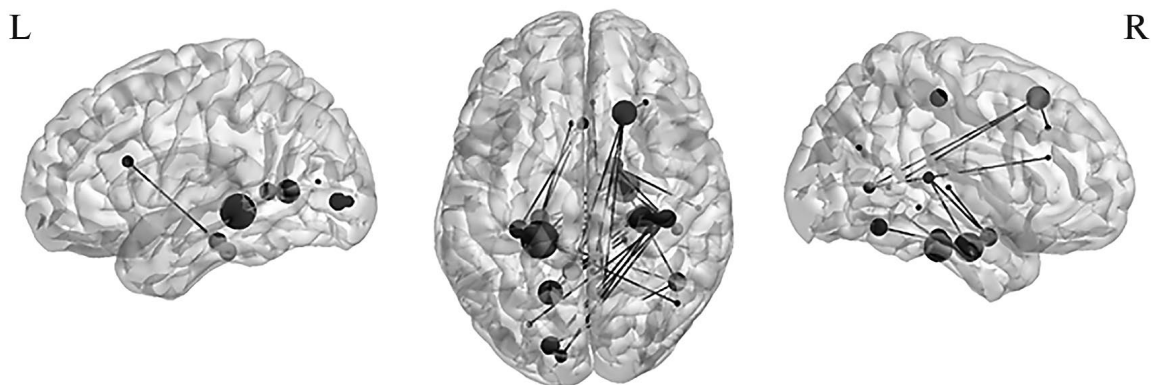


Рис. 1. Показатели коннективности нейросети на частоте α_1 -ритма у мужчин: эффект генотипа. Каждый круг представляет собой узел, размер круга пропорционален числу связей с другими узлами. На рисунке представлены все узлы и связи ($n = 33$), которые более выражены у *Val/Met*-носителей по сравнению с *Val/Val* (*FWE-corrected* $p = 0.013$).

Таблица 2. Области интереса (ОИ) и количество их связей с другими ОИ для нейросети, в которой выявлены генетические различия у мужчин на частоте α_1 -ритма

Структура мозга	Поле Бродмана	Полушарие	Количество связей
Парагиппокампальная извилина	ПБ 27	левое	6
Парагиппокампальная извилина	ПБ 28	правое	5
Парагиппокампальная извилина	ПБ 36	правое	5
Верхняя лобная извилина	ПБ 8	правое	4
Задняя поясная кора	ПБ 30	левое	4
Постцентральная извилина	ПБ 3	правое	3
Медиальная затылочно-височная извилина	ПБ 18	левое	3
Задняя поясная кора	ПБ 29	левое	3
Парагиппокампальная извилина	ПБ 34	правое	3
Парагиппокампальная извилина	ПБ 35	правое	3
Парагиппокампальная извилина	ПБ 35	левое	3
Парагиппокампальная извилина	ПБ 36	левое	3
Боковая затылочно-височная извилина	ПБ 37	правое	3
Постцентральная извилина	ПБ 4	правое	2
Медиальная затылочно-височная извилина	ПБ 17	левое	2
Клиновидная кора	ПБ 30	правое	2
Передняя поясная кора	ПБ 33	правое	2
Поперечная височная извилина	ПБ 41	правое	2
Средняя лобная извилина	ПБ 9	правое	1
Клиновидная кора	ПБ 19	левое	1
Верхняя височная извилина	ПБ 22	правое	1
Парагиппокампальная извилина	ПБ 27	правое	1
Задняя поясная кора	ПБ 29	правое	1
Передняя поясная кора	ПБ 32	правое	1
Передняя поясная кора	ПБ 33	левое	1
Средняя височная извилина	ПБ 39	правое	1

(воспроизведение слов, предъявленных в правое или левое ухо) показал единственное значимое влияние главного фактора ЛАТЕРАЛЬНОСТЬ ($F(1, 63) = 83.247, p < 0.001, \eta^2 = 0.372$). Слова, предъявленные в правое ухо, запоминались лучше, чем слова, предъявленные в левое ухо.

ОБСУЖДЕНИЕ РЕЗУЛЬТАТОВ

При анализе литературы не были обнаружены работы, в которых были бы исследованы ассоциации полиморфизма *Val66Met* с коннективностью по показателям ЭЭГ с учетом факторов пола и возраста. В нашей работе статистически значимые эффекты, включающие фактор полиморфизма *Val66Met*, были выявлены на частотах α_1 - и γ -ритмов.

При рассмотрении силы связей на частоте α_1 -ритма обнаружено взаимодействие ПОЛ \times ГЕ-

НОТИП. У мужчин *Val/Met* эти показатели для тридцати трех связей выше по сравнению с мужчинами *Val/Val* генотипа. В исследовании позитронно-эмиссионной томографии [8] пол испытуемых также выступал модератором ассоциаций полиморфизма *Val66Met* и коннективности. Половые различия были обусловлены противоположной направленностью корреляций показателей коннективности у мужчин и женщин разных генотипов: положительные коэффициенты корреляции у мужчин и отрицательные у женщин среди носителей *Met* аллеля и, наоборот, коэффициенты корреляции были отрицательными у мужчин и положительными у женщин среди носителей *Val/Val* генотипа. У мужчин *Met*-носителей выявлены больше положительных корреляций по сравнению с женщинами *Met*-носителями и мужчинами *Val/Val* генотипа. Хотя результаты, полученные нами при исследовании коннектив-

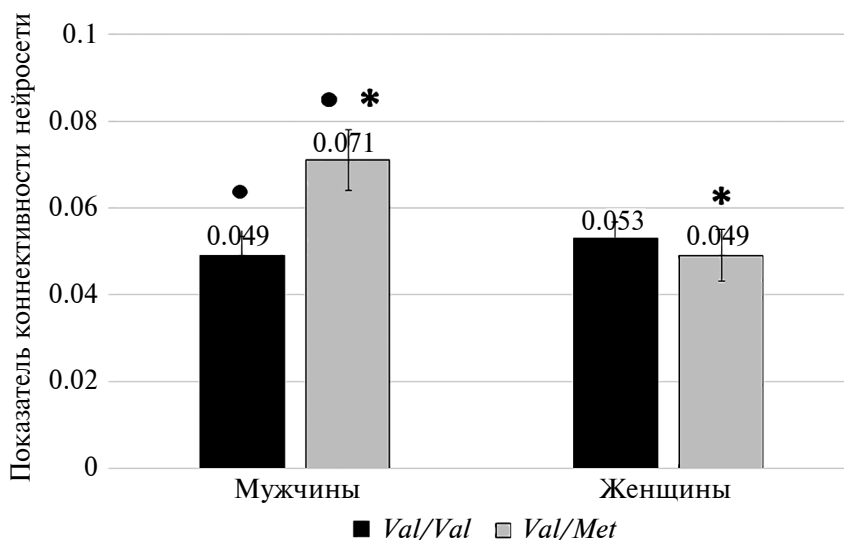


Рис. 2. Показатель коннективности нейросети (среднее значение силы всех входящих связей в нейросеть) на частоте α_1 -ритма в зависимости от полиморфизма *Val66Met* и пола. Одинаковыми значками обозначены значимые различия между соответствующими значениями, $p < 0.001$. Здесь и далее планки погрешности обозначают доверительный интервал.

ности на основе фазовой синхронизации сигналов ЭЭГ, не могут быть прямо сопоставлены с позитивными и негативными коэффициентами корреляции, полученными в ПЭТ-исследовании, данные обоих исследований согласуются в том, что ассоциации *Val66Met* полиморфизма с коннективностью зависят от пола испытуемых. Важно отметить что, хотя в исследовании [8] для анализа корреляций зерна размещались в гиппокампальной области, а в нашем исследовании были рассмотрены взаимодействия и между другими структурами мозга, опосредованные полом ассоциации генотипа и коннективности по нашим данным также были связаны преимущественно с парагиппокампальными структурами. Поскольку в исследовании [8] возраст женщин не превышал пятьдесят лет, авторы объясняют найденные межполовые различия “эстрогеновой гипотезой”, согласно которой эстрогены усиливают секрецию BDNF и могут выступать фактором защиты для женщин *Met*-носителей относительно ассоциированного с *Met* аллелем снижения нейропластичности [33]. Эмпирическая поддержка гипотезы получена в многочисленных работах на грызунах, в которых было показано, что эстрогены усиливают экспрессию BDNF [34]. Однако не все полученные данные о половых различиях в эффектах полиморфизма *Val66Met* могут быть объяснены “эстрогеновой гипотезой”. Так ранее было показано, что различия в поведенческих коррелятах полиморфизма наблюдаются независимо от возраста [17], а также выявляются у испытуемых пожилого возраста на фоне ослабления влияния гормонального статуса [35]. Обнару-

женное в нашем исследовании отсутствие влияния возраста на половые различия в эффектах полиморфизма относительно коннективности, рассчитанной на основе отставленной фазовой синхронизации, также свидетельствуют, что эффекты полиморфизма могут не зависеть от секреции эстрогенов во взрослом возрасте. Можно предположить, что половые различия в эффектах BDNF могут быть связаны с пластическими перестройками мозга на ранних стадиях онтогенеза, когда секреция тестостерона, происходящая на начальных этапах развития, модулирует развитие мозга по мужскому типу [36]. Применительно к настоящему исследованию важно отметить влияние тестостерона на формирование структуры и функций гиппокампа [36, 37].

Усиление коннективности на частоте α -ритма у мужчин *Val/Met* генотипа наблюдается в основном для межполушарных связей, соединяющих парагиппокампальные области полушарий. Поскольку синхронизацию на частоте α -ритма связывают с процессами торможения [38], можно предположить, что торможение, наблюдаемое между связанными с процессами памяти гиппокампальными областями противоположных полушарий, выполняет функцию торможения irrelevantной информации. Косвенным подтверждением такого предположения является выявленная нами близкая к достоверности положительная корреляция между показателями коннективности и суммарной эффективностью запоминания слов в условиях конкурентного дихотического предъявления. Снижение секреции BDNF, характерное для *Met* аллеля, связывают с ослаблением гиппо-

кампальной синаптической потенциации [39], которая лежит в основе формирования следа памяти [40, 41]. Повышенная синхронизация у *Val/Met*-носителей, наблюдаемая в отсутствии деятельности и характеризующая базовое состояние активности мозга, может быть одним из факторов улучшения памяти на фоне менее благоприятных генетических предпосылок к индуцированию синаптической потенциации у *Met*-носителей.

На частоте γ -ритма было выявлено взаимодействие факторов ГЕНОТИП \times ПОЛ \times ВОЗРАСТ. В группе молодых испытуемых значение коннективности у женщин *Val/Val* гомозигот было меньше по сравнению с мужчинами. Однако различий между генотипами *Val/Val*- и *Met*-носителями не было выявлено ни в одной группе. В то же время стоит отметить близкий к значимому эффект генотипа (более высокая коннективность у *Val/Val* гомозигот по сравнению с *Val/Met*-носителями), наблюдаемый у пожилых женщин, так как он сходен с результатами, полученными на основе данных МЭГ [11] на выборке женщин со средним возрастом 70 лет. Такое сходство результатов свидетельствует о необходимости проверки этого эффекта в последующих исследованиях.

Ограничения исследования. Работа имеет ряд ограничений. Во-первых, хотя при статистическом анализе были применены 2 порога отсечения случайных связей и контроля ложноположительных результатов (коррекция для 3486 тестируемых связей), мы не вводили поправки на 8 частотных диапазонов. Поскольку при введении поправок возрастают ошибки 2 рода и исследований по теме работы очень мало, мы, как и в других пилотных исследованиях (например, [11]) предпочли изложение результатов, достоверных без учета поправок. Такие результаты являются стимулом к построению гипотез и проведению их последующей проверки. Стоит отметить, что согласованность наших результатов в γ -ритме с результатами [11], полученными также без поправок на множественные сравнения, подтверждает значимость такого подхода. Во-вторых, особенностью нашей выборки является то, что это была группа высокофункциональных людей, все участники которой учились или работали на момент исследования, в том числе и испытуемые пожилого возраста. Поскольку профессиональная деятельность является важным социальным фактором, способным модулировать влияние генотипа, полученные результаты могут отличаться от результатов исследований, полученных на не дифференцированных по этому признаку группах испытуемых.

ЗАКЛЮЧЕНИЕ

В настоящей работе исследованы ассоциации между полиморфизмом *Val66Met* гена *BDNF* и от-

ставленной фазовой синхронизацией на основе данных ЭЭГ с учетом факторов возраста и пола. Статистически значимым эффектом, включающим фактор полиморфизма, было взаимодействие ПОЛ \times ГЕНОТИП при рассмотрении связей на частоте α_1 -ритма: у мужчин *Val/Met* сила тридцати трех связей выше по сравнению с мужчинами *Val/Val* генотипа. Усиление связей наблюдалось преимущественно между парагиппокампальными областями разных полушарий. На частоте γ -ритма ассоциированные с генотипом особенности коннективности различались в зависимости от пола и возраста. Только в группе молодых испытуемых значение коннективности у женщин *Val/Val* гомозигот было меньше по сравнению с мужчинами. Однако различий между *Val/Val*- и *Met*-носителями не было выявлено ни в одной группе. Обнаруженное совместное влияние пола и генотипа *BDNF* на показатели фоновой ЭЭГ-коннективности мозга является предпосылкой для дальнейшего изучения роли этих факторов в формировании базовых характеристик активности мозга.

Финансирование работы. Работа выполнена за счет средств федерального бюджета на проведение фундаментальных научных исследований (тема № 122042700001-9).

Соблюдение этических стандартов. Все исследования проводились в соответствии с принципами биомедицинской этики, изложенными в Хельсинкской декларации 1964 г. и последующих поправках к ней. Они также были одобрены локальным биоэтическим комитетом Научно-исследовательского института нейронаук и медицины (Новосибирск), протокол № 3-О от 18.03.2021 г.

Информированное согласие. Каждый участник исследования дал добровольное письменное информированное согласие после получения разъяснений о потенциальных рисках и преимуществах, а также о характере предстоящего исследования.

Конфликт интересов. Авторы данной работы заявляют, что у них нет конфликта интересов.

Благодарности. Авторы выражают благодарность Елене Петровне Черемисиной и Дарье Владимировне Базовкиной за помощь в сборе данных.

Вклад авторов в публикацию. Е.Ю. Приводнова — проведение ЭЭГ-исследования, предварительная обработка и анализ ЭЭГ-данных, написание текста статьи. Н.В. Вольф — участие в анализе данных, написание текста статьи.

СПИСОК ЛИТЕРАТУРЫ

1. Anastasia A., Deinhardt K., Chao M.V. et al. Val66Met polymorphism of BDNF alters prodomain structure to induce neuronal growth cone retraction // Nat. Commun. 2013. V. 4. P. e2490.

2. *Szarowicz C.A., Steece-Collier K., Caulfield M.E.* New Frontiers in Neurodegeneration and Regeneration Associated with Brain-Derived Neurotrophic Factor and the rs6265 Single Nucleotide Polymorphism // *Int. J. Mol. Sci.* 2022. V. 23. № 14. P. 8011.
3. *Kowiański P., Lietzau G., Czuba E. et al.* BDNF: A Key Factor with Multipotent Impact on Brain Signaling and Synaptic Plasticity // *Cell. Mol. Neurobiol.* 2018. V. 38. № 3. P. 579.
4. *Knyazev G.G., Volf N.V., Belousova L.V.* Age-related differences in electroencephalogram connectivity and network topology // *Neurobiol. Aging.* 2015. V. 36. № 5. P. 1849.
5. *Varangis E., Habeck C.G., Razlighi Q.R., Stern Y.* The Effect of Aging on Resting State Connectivity of Predefined Networks in the Brain // *Front. Aging Neurosci.* 2019. V. 11. P. 234.
6. *Kailainathan S., Piers T.M., Yi J.H. et al.* Activation of a synapse weakening pathway by human Val66 but not Met66 pro-brain-derived neurotrophic factor (proBDNF) // *Pharmacol. Res.* 2016. V. 104. P. 97.
7. *Thomason M.E., Yoo D.J., Glover G.H., Gotlib I.H.* BDNF genotype modulates resting functional connectivity in children // *Front. Hum. Neurosci.* 2009. V. 3. P. 55.
8. *Wei S.M., Eisenberg D.P., Kohn P.D. et al.* Brain-derived neurotrophic factor Val⁶⁶Met polymorphism affects resting regional cerebral blood flow and functional connectivity differentially in women versus men // *J. Neurosci.* 2012. V. 32. № 20. P. 7074.
9. *Yin Y., Hou Z., Wang X. et al.* The BDNF Val66Met polymorphism, resting-state hippocampal functional connectivity and cognitive deficits in acute late-onset depression // *J. Affect. Disord.* 2015. V. 183. P. 22.
10. *Toh Y.L., Ng T., Tan M. et al.* Impact of brain-derived neurotrophic factor genetic polymorphism on cognition: A systematic review // *Brain Behav.* 2018. V. 8. № 7. P. e01009.
11. *Rodríguez-Rojo I.C., Cuesta P., López M.E. et al.* BDNF Val66Met Polymorphism and Gamma Band Disruption in Resting State Brain Functional Connectivity: A Magnetoencephalography Study in Cognitively Intact Older Females // *Front. Neurosci.* 2018. V. 12. P. 684.
12. *Wang C., Zhang Y., Liu B. et al.* Dosage effects of BDNF Val66Met polymorphism on cortical surface area and functional connectivity // *J. Neurosci.* 2014. V. 34. № 7. P. 2645.
13. *Jang J.H., Yun J.-Y., Jung W.H. et al.* The impact of genetic variation in comt and bdnf on resting-state functional connectivity // *Int. J. Imaging Syst. Technol.* 2012. V. 22. № 1. P. 97.
14. *Colclough G.L., Smith S.M., Nichols T.E. et al.* The heritability of multi-modal connectivity in human brain activity // *eLife.* 2017. V. 6. P. e20178.
15. *Barber A.D., Hegarty C.E., Lindquist M., Karlsgodt K.H.* Heritability of Functional Connectivity in Resting State: Assessment of the Dynamic Mean, Dynamic Variance, and Static Connectivity across Networks // *Cereb. Cortex.* 2021. V. 31. № 6. P. 2834.
16. *Popov T., Tröndle M., Baranczuk-Turska Z. et al.* Test-retest reliability of resting-state EEG in young and older adults // *Psychophysiology.* 2023. V. 60. № 7. P. e14268.
17. *Вольф Н.В., Приводнова Е.Ю., Базовкина Д.В.* Ассоциации между эффективностью полушарных процессов вербальной памяти и BDNF VAL66MET полиморфизмом у мужчин и женщин // *Ж. высш. нервн. деят. им. И.П. Павлова.* 2022. Т. 72. № 6. С. 826.
18. *Вольф Н.В., Приводнова Е.Ю.* Фоновая ЭЭГ активность опосредует ассоциации между BDNF VAL66MET полиморфизмом и памятью // *Ж. высш. нервн. деят. им. И.П. Павлова.* 2023. Т. 73. № 3. С. 398.
19. *Annett M.* A classification of hand preference by association analysis // *Br. J. Psychol.* 1970. V. 61. № 3. P. 303.
20. *van Diessen E., Numan T., van Dellen E. et al.* Opportunities and methodological challenges in EEG and MEG resting state functional brain network research // *Clin. Neurophysiol.* 2015. V. 126. № 8. P. 1468.
21. *Rossini P.M., Di Iorio R., Bentivoglio M. et al.* Methods for analysis of brain connectivity: An IFCN-sponsored review // *Clin. Neurophysiol.* 2019. V. 130. № 10. P. 1833.
22. *Pascual-Marqui R.D.* Instantaneous and lagged measures of linear and nonlinear dependence between groups of multivariate time series: Frequency decomposition // *Int. J. Psychophysiol.* 2007. V. 79. P. 55.
23. *Chella F., Pizzella V., Zappasodi F., Marzetti L.* Impact of the reference choice on scalp EEG-connectivity estimation // *J. Neural Eng.* 2016. V. 13. № 3. P. e036016.
24. *Miljevic A., Bailey N.W., Vila-Rodriguez F. et al.* Electroencephalographic Connectivity: A Fundamental Guide and Checklist for Optimal Study Design and Evaluation // *Biol. Psychiatry Cogn. Neurosci. Neuroimaging.* 2022. V. 7. № 6. P. 546.
25. *Scally B., Burke M.R., Bunce D., Delvenne J.F.* Resting-state EEG power and connectivity are associated with alpha peak frequency slowing in healthy aging // *Neurobiol. Aging.* 2018. V. 71. P. 149.
26. *Angelakis E., Lubar J.F., Stathopoulou S., Kounios J.* Peak alpha frequency: an electroencephalographic measure of cognitive preparedness // *Clin. Neurophysiol.* 2004. V. 115. № 4. P. 887.
27. *Doppelmayr M., Klimesch W., Pachinger T., Ripper B.* Individual differences in brain dynamics: important implications for the calculation of event-related band power // *Biol. Cybern.* 1998. V. 79. № 1. P. 49.
28. *Sheikh H.I., Hayden E.P., Kryski K.R. et al.* Genotyping the BDNF rs6265 (val66met) polymorphism by one-step amplified refractory mutation system PCR // *Psychiatr. Genet.* 2010. V. 20. № 3. P. 109.
29. *Utoomprurkporn N., Hardy C.J.D., Stott J. et al.* "The Dichotic Digit Test" as an Index Indicator for Hearing Problem in Dementia: Systematic Review and Meta-Analysis // *J. Am. Acad. Audiol.* 2020. V. 31. № 9. P. 646.

30. *Zalesky A., Fornito A., Bullmore E.T.* Network-based statistic: Identifying differences in brain networks // *NeuroImage*. 2010. V. 53. № 4. P. 1197.
31. *Bullmore E.T., Suckling J., Overmeyer S. et al.* Global, voxel, and cluster tests, by theory and permutation, for a difference between two groups of structural MR images of the brain // *IEEE Trans. Med. Imaging*. 1999. V. 18. № 1. P. 32.
32. *West S.G., Finch J.F., Curran P.J.* Structural equation models with non-normal variables / Structural equation modeling: Concepts, issues and applications // Ed. Hoyle R.H. Thousand Oaks, CA: Sage, 1995. P. 56.
33. *Bagit A., Hayward, G.C., MacPherson R.E.K.* Exercise and estrogen: common pathways in Alzheimer's disease pathology // *Am. J. Physiol. Endocrinol. Metab.* 2021. V. 321. № 1. P. E164.
34. *Allen A., McCarson K.* Estrogen increases nociception-evoked brain-derived neurotrophic factor gene expression in the female rat // *Neuroendocrinology*. 2005. V. 81. № 3. P. 193.
35. *Barha C.K., Liu-Ambrose T., Best J.R. et al.* Sex-dependent effect of the BDNF Val66Met polymorphism on executive functioning and processing speed in older adults: Evidence from the Health ABC study // *Neurobiol. Aging*. 2018. V. 74. P. 161.
36. *Filová B., Ostatníková D., Celec P., Hodosy J.* The effect of testosterone on the formation of brain structures // *Cells Tissues Organs*. 2013. V. 197. № 3. P. 169.
37. *Spets D.S., Slotnick S.D.* Are there sex differences in brain activity during long-term memory? A systematic review and fMRI activation likelihood estimation meta-analysis // *Cogn. Neurosci.* 2021. V. 12. № 3–4. P. 163.
38. *Luft C.D.B., Zioga I., Thompson N.M. et al.* Right temporal alpha oscillations as a neural mechanism for inhibiting obvious associations // *Proc. Natl. Acad. Sci. U.S.A.* 2018. V. 115. № 52. P. e12144.
39. *De Vincenti A.P., Ríos A.S., Paratcha G., Ledda F.* Mechanisms That Modulate and Diversify BDNF Functions: Implications for Hippocampal Synaptic Plasticity // *Front. Cell. Neurosci.* 2019. V. 13. P. e135.
40. *Stacho M., Manahan-Vaughan D.* The Intriguing Contribution of Hippocampal Long-Term Depression to Spatial Learning and Long-Term Memory // *Front. Behav. Neurosci.* 2022. V. 16. P. 806356.
41. *Matyi M.A., Spielberg J.M.* The structural brain network topology of episodic memory // *PloS One*. 2022. V. 17. № 6. P. e0270592.
2. *Szarowicz C.A., Steece-Collier K., Caulfield M.E.* New Frontiers in Neurodegeneration and Regeneration Associated with Brain-Derived Neurotrophic Factor and the rs6265 Single Nucleotide Polymorphism // *Int. J. Mol. Sci.* 2022. V. 23. № 14. P. 8011.
3. *Kowiański P., Lietzau G., Czuba E. et al.* BDNF: A Key Factor with Multipotent Impact on Brain Signaling and Synaptic Plasticity // *Cell. Mol. Neurobiol.* 2018. V. 38. № 3. P. 579.
4. *Knyazev G.G., Volf N.V., Belousova L.V.* Age-related differences in electroencephalogram connectivity and network topology // *Neurobiol. Aging*. 2015. V. 36. № 5. P. 1849.
5. *Varangis E., Habeck C.G., Razlighi Q.R., Stern Y.* The Effect of Aging on Resting State Connectivity of Pre-defined Networks in the Brain // *Front. Aging Neurosci.* 2019. V. 11. P. 234.
6. *Kailainathan S., Piers T.M., Yi J.H. et al.* Activation of a synapse weakening pathway by human Val66 but not Met66 pro-brain-derived neurotrophic factor (proBDNF) // *Pharmacol. Res.* 2016. V. 104. P. 97.
7. *Thomason M.E., Yoo D.J., Glover G.H., Gotlib I.H.* BDNF genotype modulates resting functional connectivity in children // *Front. Hum. Neurosci.* 2009. V. 3. P. 55.
8. *Wei S.M., Eisenberg D.P., Kohn P.D. et al.* Brain-derived neurotrophic factor Val⁶⁶Met polymorphism affects resting regional cerebral blood flow and functional connectivity differentially in women versus men // *J. Neurosci.* 2012. V. 32. № 20. P. 7074.
9. *Yin Y., Hou Z., Wang X. et al.* The BDNF Val66Met polymorphism, resting-state hippocampal functional connectivity and cognitive deficits in acute late-onset depression // *J. Affect. Disord.* 2015. V. 183. P. 22.
10. *Toh Y.L., Ng T., Tan M. et al.* Impact of brain-derived neurotrophic factor genetic polymorphism on cognition: A systematic review // *Brain Behav.* 2018. V. 8. № 7. P. e01009.
11. *Rodríguez-Rojo I.C., Cuesta P., López M.E. et al.* BDNF Val66Met Polymorphism and Gamma Band Disruption in Resting State Brain Functional Connectivity: A Magnetoencephalography Study in Cognitively Intact Older Females // *Front. Neurosci.* 2018. V. 12. P. 684.
12. *Wang C., Zhang Y., Liu B. et al.* Dosage effects of BDNF Val66Met polymorphism on cortical surface area and functional connectivity // *J. Neurosci.* 2014. V. 34. № 7. P. 2645.
13. *Jang J.H., Yun J.-Y., Jung W.H. et al.* The impact of genetic variation in comt and bdnf on resting-state functional connectivity // *Int. J. Imaging Syst. Technol.* 2012. V. 22. № 1. P. 97.
14. *Colclough G.L., Smith S.M., Nichols T.E. et al.* The heritability of multi-modal connectivity in human brain activity // *eLife*. 2017. V. 6. P. e20178.
15. *Barber A.D., Hegarty C.E., Lindquist M., Karlsgodt K.H.* Heritability of Functional Connectivity in Resting State: Assessment of the Dynamic Mean, Dynamic Variance, and Static Connectivity across Networks // *Cereb. Cortex*. 2021. V. 31. № 6. P. 2834.

REFERENCES

1. *Anastasia A., Deinhardt K., Chao M.V. et al.* Val66Met polymorphism of BDNF alters prodomain structure to induce neuronal growth cone retraction // *Nat. Commun.* 2013. V. 4. P. e2490.

16. *Popov T., Tröndle M., Baranczuk-Turska Z. et al.* Test-retest reliability of resting-state EEG in young and older adults // *Psychophysiology*. 2023. V. 60. № 7. P. e14268.
17. *Volf N.V., Privodnova E.Y., Bazovkina D.V.* [Associations between the efficiency of hemispheric verbal memory processes and the BDNF Val66Met polymorphism in men and women] // *Zh. Vyssh. Nerv. Deyat. Im. I.P. Pavlova*. 2022. V. 72. № 6. P. 826.
18. *Volf N.V., Privodnova E.Y.* [Background EEG activity mediates associations between BDNF-VAL66MET polymorphism and memory during aging] // *Zh. Vyssh. Nerv. Deyat. Im. I.P. Pavlova*. 2023. V. 73. № 3. P. 398.
19. *Annett M.* A classification of hand preference by association analysis // *Br. J. Psychol.* 1970. V. 61. № 3. P. 303.
20. *van Diessen E., Numan T., van Dellen E. et al.* Opportunities and methodological challenges in EEG and MEG resting state functional brain network research // *Clin. Neurophysiol.* 2015. V. 126. № 8. P. 1468.
21. *Rossini P.M., Di Iorio R., Bentivoglio M. et al.* Methods for analysis of brain connectivity: An IFCN-sponsored review // *Clin. Neurophysiol.* 2019. V. 130. № 10. P. 1833.
22. *Pascual-Marqui R.D.* Instantaneous and lagged measures of linear and nonlinear dependence between groups of multivariate time series: Frequency decomposition // *Int. J. Psychophysiol.* 2007. V. 79. P. 55.
23. *Chella F., Pizzella V., Zappasodi F., Marzetti L.* Impact of the reference choice on scalp EEG-connectivity estimation // *J. Neural Eng.* 2016. V. 13. № 3. P. e036016.
24. *Miljevic A., Bailey N.W., Vila-Rodriguez F. et al.* Electroencephalographic Connectivity: A Fundamental Guide and Checklist for Optimal Study Design and Evaluation // *Biol. Psychiatry Cogn. Neurosci. Neuroimaging*. 2022. V. 7. № 6. P. 546.
25. *Scally B., Burke M.R., Bunce D., Delvenne J.F.* Resting-state EEG power and connectivity are associated with alpha peak frequency slowing in healthy aging // *Neurobiol. Aging*. 2018. V. 71. P. 149.
26. *Angelakis E., Lubar J.F., Stathopoulou S., Kounios J.* Peak alpha frequency: an electroencephalographic measure of cognitive preparedness // *Clin. Neurophysiol.* 2004. V. 115. № 4. P. 887.
27. *Doppelmayr M., Klimesch W., Pachinger T., Ripper B.* Individual differences in brain dynamics: important implications for the calculation of event-related band power // *Biol. Cybern.* 1998. V. 79. № 1. P. 49.
28. *Sheikh H.I., Hayden E.P., Kryski K.R. et al.* Genotyping the BDNF rs6265 (val66met) polymorphism by one-step amplified refractory mutation system PCR // *Psychiatr. Genet.* 2010. V. 20. № 3. P. 109.
29. *Utoomprurkporn N., Hardy C.J.D., Stott J. et al.* “The Dichotic Digit Test” as an Index Indicator for Hearing Problem in Dementia: Systematic Review and Meta-Analysis // *J. Am. Acad. Audiol.* 2020. V. 31. № 9. P. 646.
30. *Zalesky A., Fornito A., Bullmore E.T.* Network-based statistic: Identifying differences in brain networks // *NeuroImage*. 2010. V. 53. № 4. P. 1197.
31. *Bullmore E.T., Suckling J., Overmeyer S. et al.* Global, voxel, and cluster tests, by theory and permutation, for a difference between two groups of structural MR images of the brain // *IEEE Trans. Med. Imaging*. 1999. V. 18. № 1. P. 32.
32. *West S.G., Finch J.F., Curran P.J.* Structural equation models with non-normal variables / *Structural equation modeling: Concepts, issues and applications* // Ed. Hoyle R.H. Thousand Oaks, CA: Sage, 1995. P. 56.
33. *Bagit A., Hayward, G.C., MacPherson R.E.K.* Exercise and estrogen: common pathways in Alzheimer’s disease pathology // *Am. J. Physiol. Endocrinol. Metab.* 2021. V. 321. № 1. P. E164.
34. *Allen A., McCarson K.* Estrogen increases nociception-evoked brain-derived neurotrophic factor gene expression in the female rat // *Neuroendocrinology*. 2005. V. 81. № 3. P. 193.
35. *Barha C.K., Liu-Ambrose T., Best J.R. et al.* Sex-dependent effect of the BDNF Val66Met polymorphism on executive functioning and processing speed in older adults: Evidence from the Health ABC study // *Neurobiol. Aging*. 2018. V. 74. P. 161.
36. *Filová B., Ostatníková D., Celec P., Hodosy J.* The effect of testosterone on the formation of brain structures // *Cells Tissues Organs*. 2013. V. 197. № 3. P. 169.
37. *Spets D.S., Slotnick S.D.* Are there sex differences in brain activity during long-term memory? A systematic review and fMRI activation likelihood estimation meta-analysis // *Cogn. Neurosci.* 2021. V. 12. № 3-4. P. 163.
38. *Luft C.D.B., Zioga I., Thompson N.M. et al.* Right temporal alpha oscillations as a neural mechanism for inhibiting obvious associations // *Proc. Natl. Acad. Sci. U.S.A.* 2018. V. 115. № 52. P. e12144.
39. *De Vincenti A.P., Ríos A.S., Paratcha G., Ledda F.* Mechanisms That Modulate and Diversify BDNF Functions: Implications for Hippocampal Synaptic Plasticity // *Front. Cell. Neurosci.* 2019. V. 13. P. e135.
40. *Stacho M., Manahan-Vaughan D.* The Intriguing Contribution of Hippocampal Long-Term Depression to Spatial Learning and Long-Term Memory // *Front. Behav. Neurosci.* 2022. V. 16. P. 806356.
41. *Matyi M.A., Spielberg J.M.* The structural brain network topology of episodic memory // *PLoS One*. 2022. V. 17. № 6. P. e0270592.

Sex Differences in the Effect of Brain-derived Neurotrophic Factor (BDNF) Val66Met Polymorphism on Baseline EEG Connectivity

E. Yu. Privodnova^{a, b, *}, N. V. Volf^{a, b}

^aScientific Research Institute of Neurosciences and Medicine, Novosibirsk, Russia

^bNovosibirsk State University, Novosibirsk, Russia

*E-mail: privodnovaeu@neuronm.ru

Dependent on Val66Met polymorphism in BDNF gene secretion of neurotrophin affects morphological and functional changes in the developing and mature nervous system, in particular, may contribute to associated with white matter degradation changes in connectivity observed with aging. It was also shown that the associated with Val66Met polymorphism differences in connectivity between cortical structures are moderated by the sex of the subjects. However, there are no studies examining the effect of polymorphism on connectivity, taking into account age and gender differences. In this regard, the present study examined the associations of the Val66Met polymorphism of the BDNF gene with the characteristics of delayed phase synchronization based on EEG data in 223 younger (from 18 to 35 years old) and 134 older (over 55 years old) men and women. The analysis included connections between 84 cortical areas, identified on the basis of 42 Brodmann areas located in the left and right hemispheres. A statistically significant effect, including the factor of polymorphism, was the SEX × GENOTYPE interaction when considering associations at the frequency of the α_1 -rhythm: in Val/Met men, the strength of thirty-three connections was higher compared to Val/Val. Strengthening of connections was observed mainly between the parahippocampal regions of different hemispheres. At the frequency of the gamma rhythm, associated with the genotype differences in connectivity depended on gender and age. In young subjects, the scores of connectivity in Val/Val women were lower in comparison with men, however, no differences between Val/Val and Met carriers were found in any age group. The combined effect of sex and BDNF genotype on the baseline EEG parameters of brain connectivity may be a background for further study of the role of these factors in the formation of basic characteristics of brain activity.

Keywords: brain-derived neurotrophic factor, BDNF Val66Met polymorphism, connectivity, background EEG, lagged phase synchronization, sex differences.