



УДК 575.162:575.167:57.024

DOI: 10.18413/2658-6533-2020-6-1-0-3

Р.Ф. Еникеева,
А.В. Казанцева,
Ю.Д. Давыдова,
Э.К. Хуснутдинова

Роль полиморфных вариантов гена контактин-ассоциированно-подобного белка-2 (*CNTNAP2*) в формировании различий в уровнях тревожности

Институт биохимии и генетики – обособленное структурное подразделение
Федерального государственного бюджетного научного учреждения Уфимского
федерального исследовательского центра Российской академии наук,
просп. Октября, д. 71, г. Уфа, 450054, Российская Федерация
Автор для переписки: А.В. Казанцева (Kazantsa@mail.ru)

Аннотация

Актуальность: Изучение многофакторной природы формирования тревожности обусловлено ее участием во многих аспектах развития человека: физического и психического здоровья, функционировании эмоциональной сферы и общения, учебной деятельности и других. В свою очередь, излишняя тревожность может приводить к развитию различных психопатологий, включая депрессивное, суицидальное, аддиктивное поведение, что обуславливает ее социальную значимость. Кроме классических путей моноаминергической нейротрансмиссии в формирование индивидуальных различий в уровне тревожности могут быть вовлечены нейробиологические механизмы, обуславливающие вариации в синаптической пластичности и нейротрофике. Контактин-ассоциированно-подобный белок-2 (contactin associated protein-like 2, *Caspr2*, кодируется геном *CNTNAP2*, 7q35) является важным элементом, вовлеченным в регуляцию этого процесса. Изменения в последовательности гена *CNTNAP2* связывают с формированием ряда психопатологий и аффективных фенотипов.

Цель исследования: Целью настоящего исследования являлась оценка основного эффекта полиморфных вариантов *rs2530310*, *rs2710102* и *rs10251794* гена *CNTNAP2* и гаплотипического эффекта в формировании индивидуальных вариаций в уровне ситуативной и личностной тревожности у психически здоровых индивидов 17-24 лет разной этнической принадлежности. **Материалы и методы:** Уровень ситуативной и личностной тревожности был оценен с помощью опросника Спилбергера-Ханина у 523 психически здоровых индивидов (75,7% женщин) из Республики Башкортостан (средний возраст 20,99±3,32 лет) разной этнической принадлежности. Генотипирование полиморфных локусов *rs2530310*, *rs2710102* и *rs10251794* в гене *CNTNAP2* проведено с помощью ПЦР. Оценка основного эффекта полиморфных локусов и гаплотипов гена *CNTNAP2* в вариации уровня тревожности осуществлялась в ходе линейного регрессионного анализа (PLINK v.1.09). **Результаты:** Была выявлена ассоциация полиморфного локуса *rs10251794* гена *CNTNAP2* с вариациями в уровне ситуативной тревожности как в общей выборке ($\beta = 1,97$; $P = 0,002$; $P_{FDR} = 0,007$), так и среди мужчин ($\beta = 3,14$; $P = 0,011$; $P_{FDR} = 0,032$) при рассмотрении аддитивного (A/A vs. A/T vs. T/T в локусе *rs10251794*) и доминантного эффекта аллеля (A/A + A/T vs. T/T в локусе *rs10251794*). **Заключение:** Полученные данные указывают на возможную вовлеченность гена контактин-

ассоциированно-подобного белка-2, участвующего в регуляции синаптической пластичности и нейрогенеза, в формирование индивидуальных различий в эмоциональной сфере.

Ключевые слова: тревожность; контактин; синаптическая пластичность; анализ ассоциаций; психогенетика; полиморфный локус

Благодарности: Работа выполнена в рамках государственного задания Минобрнауки РФ (№АААА-А16-116020350032-1) при частичной поддержке РФФИ (проект № 17-29-02195). Образцы ДНК для исследования взяты из ЦКП "Коллекция биологических материалов человека" ИБГ УФИЦ РАН, поддержанного Программой биоресурсных коллекций ФАНО России (соглашением № 007-030164/2).

Для цитирования: Еникеева РФ, Казанцева АВ, Давыдова ЮД, и др. Роль полиморфных вариантов гена контактин-ассоциированно-подобного белка-2 (*CNTNAP2*) в формировании различий в уровнях тревожности. Научные результаты биомедицинских исследований. 2020;6(1):20-36. DOI: 10.18413/2658-6533-2020-6-1-0-3

Renata F. Enikeeva,
Anastasiya V. Kazantseva,
Julia D. Davydova,
Elza K. Khusnutdinova

The role of polymorphic variants of the
contactin-associated-like protein-2 (*CNTNAP2*) gene
in the formation of differences in anxiety levels

Institute of Biochemistry and Genetics, Ufa Branch of the Russian Academy of Sciences,
71 Oktyabrya Ave., Ufa, 450054, Russia

Corresponding author: Anastasiya V. Kazantseva (*Kazantsa@mail.ru*)

Abstract

Background: The study of the multifactor nature of anxiety is caused by its role in multiple aspects of human development including physical and mental health, emotional sphere and social activity, education, etc. In turn, excessive anxiety can result in developing various psychopathologies including depression, suicidal and addictive behavior, thus determining its social significance. Together with the monoaminergic neurotransmission, the neurobiological mechanisms involved in synaptic plasticity and neurotrophics can cause individual differences in anxiety. The contactin associated protein-like 2 (*Caspr2* encoded by the *CNTNAP2* gene, 7q35) is one of the significant elements of this process. Changes in the nucleotide sequence of the *CNTNAP2* gene are associated with developing several psychopathologies and affective-related phenotypes. **The aim of the study:** The present study is aimed at estimating the main effect of the polymorphic variants rs2530310, rs2710102 and rs10251794 of the *CNTNAP2* gene and the haplotypic effect in the formation of individual variations in the level of situational and personal anxiety in mentally healthy individuals of different ethnicity aged 17-24 years. **Materials and methods:** State and trait anxiety were assessed with the Spielberger State-Trait Anxiety Inventory (STAI) in 523 mentally healthy individuals (75,7% of women) of different ethnicity from the Republic of Bashkortostan (mean age: 20.99 ± 3.32 years). Genotyping of the *CNTNAP2* gene polymorphisms (*rs2530310*, *rs2710102* and *rs10251794*) was conducted with PCR. The evaluation of the main effect of polymorphic loci and haplotypes of the *CNTNAP2* gene in variations in the level of anxiety was carried out in the course of linear regression analysis (PLINK v.1.09). **Results:** As a result of the analysis,

CNTNAP2 rs10251794 was associated with state anxiety in the total sample ($\beta = 1.97$; $P = 0.002$; $P_{FDR} = 0.007$) and in men ($\beta = 3.14$; $P = 0.011$; $P_{FDR} = 0.032$), while considering the additive effect of minor allele (A/A vs. A/T vs. T/T in *rs10251794*) and dominant effect of minor allele (A/A + A/T vs. T/T in *rs10251794*), which survived FDR-correction for multiple testing. **Conclusion:** The obtained data indicate the possible involvement of contactin associated protein-like 2 regulating synaptic plasticity and neurogenesis in individual differences in emotional control and anxiety-related traits.

Keywords: anxiety; synaptic plasticity; association analysis; psychogenetics; SNP

Acknowledgements: The study was partially supported by the State Contract of the Ministry of Science and Education of RF (№AAAA-A16-116020350032-1) and by the Russian Foundation for Basic Research (project № 17-29-02195). DNA samples for the study were provided by the IBG UFRC RAS collection “Collection of human biological materials” developed within the project № 007-030164/2.

For citation: Enikeeva RF, Kazantseva AV, Davydova JD, et al. The role of polymorphic variants of the contactin-associated-like protein-2 (*CNTNAP2*) gene in the formation of differences in anxiety levels. *Research Results in Biomedicine*. 2020;6(1):20-36. (In Russian) DOI: 10.18413/2658-6533-2020-6-1-0-3

Введение. В течение нескольких последних десятилетий российскими и зарубежными специалистами в области психогенетики и смежных дисциплин активно исследуются различные формы тревожности и сопутствующих аффективных расстройств (депрессии, суицидального поведения, биполярного расстройства, агрессии, и др.). Такой интерес обусловлен влиянием тревоги на многие аспекты развития человека: физическое и психическое здоровье, развитие эмоциональной сферы и общение, учебную деятельность и т.д. Именно тревожность лежит в основе целого ряда психологических трудностей, в том числе многих нарушений развития [1]. Известно, что тревожность у человека определяется как комплексный феномен, характеризующийся специфическими когнитивными, аффективными и поведенческими реакциями на уровне целой личности в зависимости от степени выраженности в индивидуальном эмоциональном пространстве объективных и субъективных источников угрозы [2]. С эволюционной точки зрения тревожность была необходима индивиду для того, чтобы избежать опасности [3]. Однако, излишняя тревожность может приводить к развитию различных психопатологий, включая депрес-

сию, СП, АП, аддиктивное поведение, что обуславливает ее социальную значимость. Излишняя тревожность в детском возрасте препятствует нормальному усвоению школьной программы, проблемам в социальной адаптации, что впоследствии может привести к развитию девиантного (кондуктивного) поведения, с одной стороны, и попыткам суицида, с другой.

Формирование тревожности имеет многофакторную природу, поскольку обусловлено вовлеченностью как генетического (эпигенетического), так и средового компонента. Согласно данным близнецовых исследований, коэффициент наследуемости уровня тревожности составляет 30-41% [4], что способствовало проведению многочисленных молекулярно-генетических исследований, выявивших взаимосвязь между определенными вариантами генов нейромедиаторных систем мозга, серотонинергической системы, в частности, и индивидуальными различиями в уровне тревожности [5]. Кроме классических путей моноаминергической нейротрансмиссии в формирование индивидуальных различий в уровне тревожности могут быть вовлечены нейробиологические механизмы, обуславливающие вариации в синаптической пластичности и

нейротрофике [6]. Последний механизм представляет собой способность синапсов к функциональным и морфологическим перестройкам в процессе синаптической активности. Нарушение регуляции синаптической пластичности было связано с различными психическими и неврологическими [7], а также когнитивными нарушениями [8]. С другой стороны, индивидуальные свойства личности тесно связаны с определенными нейробиологическими механизмами, включая синаптическую пластичность [9].

Одним из важных элементов, участвующих в синаптической пластичности, является контактин-ассоциированный подобный белок-2 (contactin associated protein-like 2, Caspr2, кодируется геном *CNTNAP2*, 7q35), который взаимосвязан с калиевыми каналами и другими молекулами адгезии, способствует созданию функциональных субдоменов миелинизированных аксонов. Делеции в гетерозиготном состоянии в гене *CNTNAP2* приводят к изменениям в регуляции генов, вовлеченных в нейрональное развитие и нейрональную активность [10]. Согласно анализу сигнальных путей, ассоциированных с формированием различных психологических и психиатрических фенотипов, ген *CNTNAP2* участвует в регуляции поведения [11]. В частности, ген *CNTNAP2* вовлечен в развитие расстройств аутистического спектра (РАС) [12, 13], которые, с одной стороны, характеризуются нарушениями социальной активности и лингвистических способностей, а, с другой стороны, характеризуются излишней тревожностью [14]. Таким образом, ген *CNTNAP2* может рассматриваться в качестве кандидата при изучении не только дефицита социально-обусловленных свойств личности, но и свойств личности, характеризующих ее аффективную составляющую. Стратегия поиска взаимосвязи гена с вариацией признака основывается на выявлении ассоциации между полиморфными вариантами кандидатного гена и фенотипом. К настоящему времени наиболее изученными в гене *CNTNAP2* являются полиморфные ло-

кусы rs7794745 и rs2710102, которые рассматриваются как функционально-значимые [15, 16]. В частности, с помощью метода функциональной магнитно-резонансной томографии (фМРТ) была показана активация префронтальных регионов мозга наблюдалась у индивидов-носителей «рискового» аллеля локуса rs2710102 в ответ на выполнение лингвистического задания [15]. Однако, опубликованные результаты противоречивы. Поскольку ген *CNTNAP2* затрагивает более 2,5 Мб в регионе 7q35–36.1, имеет смысл рассмотреть вовлеченность других дистальных полиморфных локусов этого гена в вариацию уровня тревожности. В частности, несмотря на то, что интрон 3 гена *CNTNAP2* не содержит известных функциональных элементов, делеции в этой области гена связывают с рядом психических признаков [17]. Кроме того, ранее полиморфный локус *rs10251794*, находящийся в интроне 3, был ассоциирован с некоторыми индивидуальными личностными свойствами на уровне полногеномного анализа ассоциаций [18]. С другой стороны, известно, что изменения в 3'-нетранслируемой области гена могут регулировать экспрессию гена вследствие изменения средства связывания регуляторных микроРНК с таргетными участками гена-мишени. В связи с этим, в рамках данного исследования помимо функционального локуса *rs2710102* были изучены однонуклеотидные полиморфные маркеры *rs2530310* и *rs10251794* в гене *CNTNAP2*, расположенные в 3'-нетранслируемой области и интроне 3, соответственно.

Цель исследования. Поскольку многочисленные молекулярно-генетические исследования указывают на вовлеченность гена *CNTNAP2* в развитие некоторых психических расстройств, и, основываясь на «гипотезе универсальных генов», мы предположили, что варианты гена *CNTNAP2* могут быть связаны с формированием тревожных состояний.

Целью настоящего исследования являлась оценка как основного эффекта полиморфных вариантов *rs2530310*,

rs2710102 и *rs10251794* гена *CNTNAP2*, так и гаплотипического эффекта в формировании индивидуальных вариаций в уровне ситуативной и личностной тревожности у психически здоровых индивидов 17-24 лет разной этнической принадлежности.

Материалы и методы исследования. В исследовании приняли участие 523 психически здоровых индивида (75,7% женщин) из Республики Башкортостан (средний возраст 20,99±3,32 лет) разной этнической принадлежности (русские – 119, татары – 143, башкиры – 94, индивиды смешанной этнической принадлежности – 167). Все индивиды являлись студентами ВУЗов без наследственной отягощенности по психическим заболеваниям. От всех участников было получено добровольное согласие на участие в данном исследовании.

Для оценки уровней ситуативной и личностной тревожности предлагался бланк самооценки Ч. Спилбергера, адаптированный Ханиным. Методика позволяет выявить индивидуальный уровень ситуативной и личностной тревожности. Шкалы ситуативной и личностной тревожности

состоят из 20 вопросов. Определение показателей ситуативной и личностной тревожности производится с помощью ключа [19].

Молекулярно-генетические методы включали выделение ДНК из лимфоцитов периферической крови стандартным методом фенольно-хлороформной экстракции. Полиморфные локусы *rs2530310*, *rs2710102* и *rs10251794* в гене *CNTNAP2* выявляли при помощи полимеразной цепной реакции (ПЦР) с использованием олигонуклеотидных праймеров (табл. 1). После начальной денатурации (94 °С, 4 мин) выполняли 33 цикла амплификации в следующем режиме: денатурация 94 °С – 30 сек.; отжиг праймеров 58 °С – 30 сек.; синтез ДНК 72 °С – 30 сек. Затем пробы выдерживали 7 мин при 72 °С и охлаждали. Для выявления аллелей изученных полиморфных локусов 10 мкл реакционной смеси обрабатывали 3 ед. акт. соответствующей эндонуклеазы рестрикции (Сиб-энзим, Россия) в течение 16 ч. В результате рестрикции и последующего разделения в 7%-ном полиакриламидном геле проводилась детекция аллелей (табл. 1).

Таблица 1

Условия амплификации и последовательности праймеров полиморфных локусов, детектированных с помощью ПЦР/ПДРФ

Table 1

PCR conditions and oligonucleotide sequences of primers used for SNPs detection

SNP	Последовательность праймеров	Эндонуклеаза рестрикции	Аллели (размер фрагментов, п.н.)
<i>rs2710102</i>	5' - CTGGCTGGTACCTGCAAACCT - 3' 5' - ACACATGGATGGACTGACCG - 3'	<i>Ama87</i>	G=56+48 A=104
<i>rs2530310</i>	5' – CAGCACGCATTTACAAGTTTATTTTC - 3' 5' – ACAGCCATCTCCGAAAGCAG - 3'	<i>BstDEI</i>	A=25+41+60 G=41+85
<i>rs10251794</i>	5' – ATACATTTAATCACTTCCAAAACCTC - 3' 5' – CATTTTCGTGGGGACAATAGAG - 3'	<i>BstDEI</i>	A=23+102 T=125

Для оценки основного эффекта полиморфных локусов генов-кандидатов, эффекта гаплотипов, в вариации уровня тревожности был проведен линейный регрессионный анализ в программе PLINK v.1.09. В качестве независимых переменных в линейном регрессионном анализе

выступали генотипы, а в качестве зависимой переменной – уровень ситуативной и личностной тревожности. Анализ был проведен как в общей выборке, так и отдельно среди женщин, мужчин, индивидов русской, татарской, башкирской этнической принадлежности. Кроме того, такие факто-

ры как «пол» и «этнос» были включены в модель линейной регрессии в качестве ковариат. Гаплотипические блоки были сконструированы на основе метода доверительных интервалов; оценка неравновесия по сцеплению между маркерами (на основании критерия Левонтина, D') проведена с использованием программы Haploview 4.2. В качестве коррекции на множественность сравнений была проведена процедура FDR (False Discovery Rate) (PLINK v.1.09).

Результаты и их обсуждение. Результаты оценки распределения частот аллелей и генотипов полиморфных локусов *rs2710102*, *rs2530310* и *rs10251794* гена *CNTNAP2* соответствовали распределению Харди-Вайнберга ($P = 0,704$, $P = 0,632$ и $P = 0,826$, соответственно). Оценка распределения частот генотипов для всех локусов, а также позиции локусов на хромосоме показаны в таблице 2. Значения показателей по шкалам личностной и ситуативной тревожности в изученной выборке подчинялись закону нормального распределения ($P > 0,05$).

Таблица 2

Распределение частот генотипов полиморфных локусов гена *CNTNAP2* и тест Харди-Вайнберга

Table 2

Distribution of genotype frequencies of the *CNTNAP2* gene polymorphisms and the Hardy-Weinberg equilibrium

SNP	Позиция на хромосоме	Локализация в гене	Минорный/мажорный аллель	Частота генотипа			P_{HWE}
rs2710102	147877298	Интрон 13	G/A	0,225	0,516	0,259	0,704
rs2530310	148420550	3'-UTR	A/G	0,209	0,497	0,294	0,632
rs10251794	146988457	Интрон 3	A/T	0,093	0,456	0,451	0,826

Примечание: P_{HWE} – значение P-value для теста Харди-Вайнберга.

Note: P_{HWE} – P-value for Hardy-Weinberg equilibrium.

В результате линейного регрессионного анализа была выявлена ассоциация полиморфного локуса *rs10251794* гена *CNTNAP2* с вариациями в уровне ситуативной тревожности как в общей выборке ($\beta = 1,97$; $P = 0,002$; $P_{FDR} = 0,007$), так и среди мужчин ($\beta = 3,14$; $P = 0,011$; $P_{FDR} = 0,032$) и женщин ($\beta = 1,64$; $P = 0,029$; $P_{FDR} = 0,088$) при анализе аддитивного эффекта минорного аллеля (A/A vs. A/T vs. T/T в локусе *rs10251794*) локуса. Однако у женщин ассоциация не достигла уровня статистической значимости после введения поправки на множественность сравнений. Причем, сила ассоциации увеличилась при рассмотрении доминантного эффекта минорного аллеля модели (A/A + A/T vs. T/T в локусе *rs10251794*) (табл. 3). В результате анализа было показано, что минорный аллель *rs10251794**A был ассоциирован с повы-

шенной ситуативной тревожностью в общей выборке ($\beta = 2,82$; $P < 0,001$; $P_{FDR} = 0,002$) и среди мужчин ($\beta = 5,87$; $P < 0,001$; $P_{FDR} < 0,001$) (рис. 1).

Дальнейшая статистическая обработка результатов продемонстрировала увеличение частоты аллеля *rs10251794**A среди индивидов с более высокими значениями уровня личностной тревожности по сравнению с носителями генотипа *rs10251794**T/T при рассмотрении доминантного эффекта минорного аллеля (A/A + A/T vs. T/T) наследования признака как в общей выборке ($\beta = 1,77$; $P = 0,017$; $P_{FDR} = 0,053$), так и в группе мужчин ($\beta = 3,81$; $P = 0,017$; $P_{FDR} = 0,052$) и индивидов татарской этнической принадлежности ($\beta = 2,76$; $P = 0,049$; $P_{FDR} = 0,149$) (табл. 2, рис. 1). Однако, ассоциации не достигли уровня значимости после введения поправки на множественность сравнений ($P_{FDR} > 0,05$).

Таблица 3 (начало)

Результаты линейного регрессионного анализа ассоциации полиморфных локусов *rs2710102*, *rs2530310* и *rs10251794* в гене *CNTNAP2* с показателями ситуативной и личностной тревожности

Beginning of Table 3

Linear regression association analysis of *rs2710102*, *rs2530310*, and *rs10251794* in the *CNTNAP2* gene and state and trait anxiety

Группа	Модель	N	<i>rs10251794</i>			<i>rs2710102</i>			<i>rs2530310</i>		
			A/T ^a			G/A ^a			A/G ^a		
			β	P	P _{FDR}	β	P	P _{FDR}	β	P	P _{FDR}
Ситуативная тревожность											
Общая выборка	Адд.	523	1,97	0,002	0,007	0,34	0,566	0,566	-0,58	0,331	0,497
	Дом.		2,82	<0,001	0,002	0,94	0,321	0,481	-0,58	0,531	0,531
Мужчины	Адд.	127	3,14	0,011	0,032	-0,19	0,876	0,876	-1,00	0,390	0,585
	Дом.		5,87	<0,001	<0,001	0,33	0,858	0,858	-2,09	0,255	0,383
Женщины	Адд.	396	1,64	0,029	0,088	0,34	0,611	0,611	-0,39	0,577	0,611
	Дом.		1,91	0,048	0,146	1,11	0,315	0,473	-0,04	0,966	0,966
Русские	Адд.	119	1,03	0,416	0,416	-1,40	0,214	0,321	-1,69	0,140	0,321
	Дом.		2,51	0,133	0,200	-0,52	0,775	0,775	-2,82	0,112	0,200
Татары	Адд.	143	1,45	0,292	0,438	1,83	0,142	0,426	0,91	0,477	0,477
	Дом.		2,81	0,103	0,309	2,22	0,242	0,363	1,18	0,544	0,544
Башкиры	Адд.	94	-0,59	0,671	0,671	1,17	0,384	0,593	-1,10	0,395	0,593
	Дом.		0,01	0,995	0,995	2,40	0,242	0,727	-0,54	0,786	0,995
Личностная тревожность											
Общая выборка	Адд.	523	1,08	0,061	0,185	-0,37	0,479	0,718	-0,12	0,823	0,823
	Дом.		1,77	0,017	0,053	0,29	0,732	0,732	0,33	0,682	0,732
Мужчины	Адд.	127	2,32	0,057	0,173	-0,59	0,629	0,903	0,14	0,903	0,903
	Дом.		3,81	0,017	0,052	0,64	0,721	0,983	-0,03	0,983	0,983
Женщины	Адд.	396	0,77	0,204	0,385	-0,62	0,256	0,385	-0,05	0,917	0,917
	Дом.		1,23	0,117	0,353	0,09	0,918	0,918	0,64	0,455	0,682

Таблица 3 (окончание)

Результаты линейного регрессионного анализа ассоциации полиморфных локусов *rs2710102*, *rs2530310* и *rs10251794* в гене *CNTNAP2* с показателями ситуативной и личностной тревожности

End of Table 3

Linear regression association analysis of *rs2710102*, *rs2530310*, and *rs10251794* in the *CNTNAP2* gene and state and trait anxiety

Группа	Модель	N	<i>rs10251794</i>			<i>rs2710102</i>			<i>rs2530310</i>		
			A/T ^a			G/A ^a			A/G ^a		
			β	P	P _{FDR}	β	P	P _{FDR}	β	P	P _{FDR}
Русские	Адд.	119	0,46	0,687	0,828	-1,20	0,239	0,719	0,22	0,828	0,828
	Дом.		1,51	0,316	0,547	-1,51	0,365	0,547	-0,26	-0,867	0,867
Татары	Адд.	143	1,63	0,147	0,442	0,60	0,558	0,837	-0,02	0,984	0,984
	Дом.		2,76	0,049	0,149	1,87	0,228	0,342	0,64	0,690	0,690
Башкиры	Адд.	94	-0,37	0,777	0,777	1,97	0,121	0,361	0,63	0,577	0,777
	Дом.		-0,04	0,979	0,979	3,05	0,117	0,352	1,01	0,594	0,891

Примечание: N – число проанализированных индивидов. β – коэффициент регрессии, P – P-value для теста Вальда (Wald test), МА – математическая тревожность. Статистически значимые различия (до и после FDR-коррекции) выделены жирным шрифтом. ^aУказаны минорный / мажорный аллель. Указаны данные, полученные в аддитивной (Адд.) и доминантной (Дом.) модели наследования.

Note: N – sample size. β – regression coefficient; P – P-value for Wald test; MA – mathematical anxiety. Statistically significant differences (prior and after FDR-correction) are shown in bold. ^aMinor / major alleles are reported. Data revealed under additive (Add.) and dominant (Dom.) models of inheritance are demonstrated.

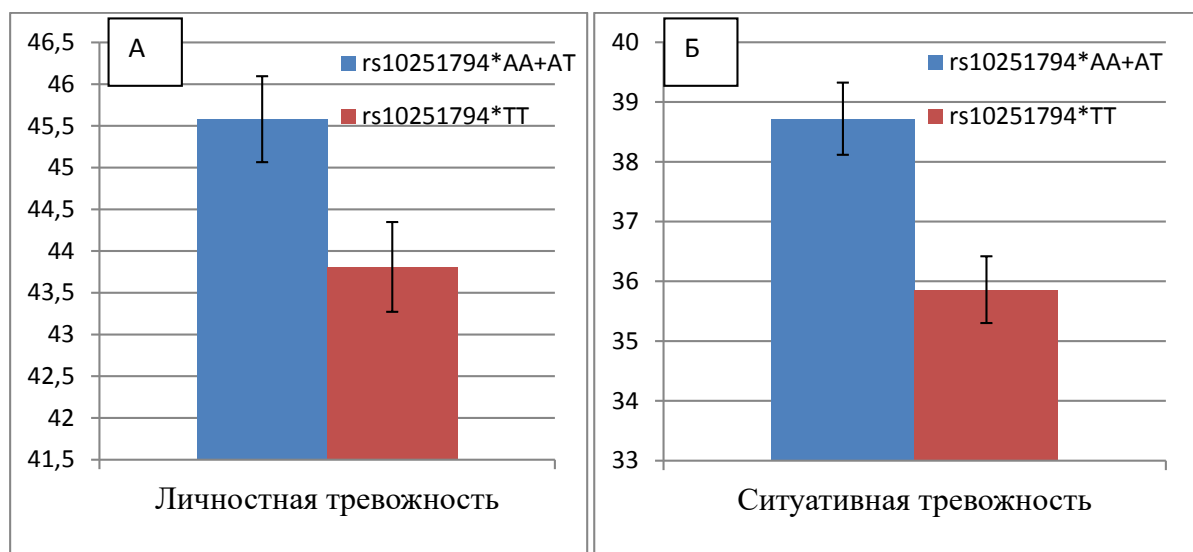


Рис. 1. Средние значения показателей личностной (А) и ситуативной (Б) тревожности в зависимости от генотипа полиморфного локуса *rs10251794* в гене *CNTNAP2* в общей группе при группировке индивидов согласно доминантной модели наследования.

Fig. 1. Mean values of trait (A) and state (B) anxiety according to *CNTNAP2 rs10251794* genotype in the total sample with individuals' grouping based on dominant model of inheritance.

Нами был проведен анализ неравновесия по сцеплению между локусами *rs2710102*, *rs2530310* и *rs10251794* в гене *CNTNAP2*, который не обнаружил неравновесия по сцеплению между ними ($D' < 0,1$), что обусловлено большим расстоянием между локусами (более 540 кб). В связи с этим, гаплотипический анализ не проводился.

На следующем этапе был проведен линейный регрессионный анализ с включением половой и этнической принадлежности как ковариат в модели регрессии. В результате него был продемонстрирован значимый эффект взаимодействия генетической компоненты (вариантов локуса *rs10251794*) и половой принадлежности в доминантной модели ($\beta = -3,95$; $P = 0,041$; $P_{FDR} = 0,082$), которая была элиминирована в ходе коррекции на множественность сравнений.

В ходе анализа не было обнаружено статистически значимых моделей ассоциации полиморфных локусов *rs2530310* и *rs2710102* гена *CNTNAP2* и фенотипическими вариациями в уровне тревожности ни в одной из изученных групп.

Таким образом, в настоящем исследовании были выявлены ассоциации между полиморфными вариантами гена, отвечающего за регуляцию синаптической пластичности, и уровнем личностной и ситуативной тревожности. В частности, линейный регрессионный анализ свидетельствует об ассоциации минорного аллеля локуса *rs10251794* гена *CNTNAP2* с повышенной тревожностью. К настоящему времени существует всего одно опубликованное исследование, включающее полиморфный локус *rs10251794* в гене *CNTNAP2*. В ходе данного полногеномного анализа ассоциаций (GWAS, genome-wide association study), основанного на анализе около 4000 индивидов из Италии и проанализировавшего более 350 тыс. однонуклеотидных полиморфных локусов (SNP), была продемонстрирована ассоциация полиморфного локуса *rs10251794* в гене *CNTNAP2* с другим свойством личности – «открытостью к познанию» [18]. Ранее нами была обнаружена взаимосвязь другого полиморфного варианта в гене *CNTNAP2* (*rs2530310*) с вариациями в уровне определенного вида тревожности, который возникает при необходимости решения математических

заданий (т.н. математической тревожности) [20].

Ген *CNTNAP2* у человека и млекопитающих в основном экспрессируется в стриатуме, таламусе, миндалевидном комплексе, фронтальной коре [21] – отделах мозга, вовлеченных в регуляцию эмоциональной сферы и когнитивных функций [22]. С эволюционной точки зрения экспрессия гена *CNTNAP2* у человека в 1,6 раз выше, чем у шимпанзе, что может указывать на участие контактин-ассоциированно подобного белка-2 в формировании высших нервных функций, включая речь и специфические поведенческие особенности [23]. Существуют данные, указывающие на взаимосвязь мутаций в гене *CNTNAP2* с дефицитом ГАМК- и глутаматергического функционирования [24], которое также участвует в регуляции эмоциональных состояний.

Интересны результаты работ, исследовавших взаимосвязь активации регионов головного мозга в ответ на восприятие человеческого голоса, право/леворукости и вариантов гена *CNTNAP2*. В результате таких исследований была продемонстрирована значимая активация правой средней лобной и верхней височной извилины у индивидов с аллелем Т полиморфного локуса *rs7794745* в ответ на обработку речевой информации вне зависимости от право/леворукости [16]. Примечательно, что на нейроанатомическом уровне большее количество серого вещества было отмечено в этих же отделах головного мозга у лиц с социальным тревожным расстройством [25], что позволяет предположить дифференцированную активацию регионов мозга, отвечающих за регуляцию эмоционального состояния, в зависимости от генетически детерминированного уровня активности контактин-ассоциированно подобного белка-2.

Поскольку ген *CNTNAP2* затрагивает более 2,5 мб в регионе 7q35–36.1., в настоящей работе для исследования были выбраны однонуклеотидные полиморфные локусы, расположенные в разных регионах этого гена (*rs2710102*, *rs2530310* и

rs10251794). В связи с дистальным расположением изученных локусов неравновесия по сцеплению между ними обнаружено не было, что не позволило сконструировать возможные гаплотипы. Тем не менее, линейный регрессионный анализ позволил выявить ассоциацию аллеля *rs10251794*А* с повышенной ситуативной тревожностью в общей выборке. В то же время нам не удалось обнаружить вовлеченность полиморфных маркеров *rs2710102* и *rs2530310* в формирование изученных типов тревожности. С другой стороны, полиморфный вариант *rs2710102*А* в гене *CNTNAP2* ранее был ассоциирован с селективным мутизмом у детей, представляющим собой излишнее избегание тревожных ситуаций и рассматриваемым в качестве предиктора социального тревожного расстройства в будущем [26]. Существуют данные о взаимосвязи аллелей локусов *rs2710102*А* и *rs2710117*T* в гене *CNTNAP2* с риском развития большого депрессивного эпизода в китайской популяции [27]. Однако, в ходе широкомасштабного исследования, включавшего мета-анализ опубликованных ранее данных GWAS, не было продемонстрировано взаимосвязи функциональных полиморфных вариантов гена *CNTNAP2* (*rs7794745* и *rs2710102*) ни с одним из 7 изученных психиатрических заболеваний (РАС, шизофренией, биполярным расстройством, синдромом дефицита внимания с гиперактивностью, нервной анорексией, обсессивно-компульсивным расстройством, основным депрессивным эпизодом). Тем не менее, анализ вариаций числа копийности в гене *CNTNAP2* с помощью микрочипов продемонстрировал несовершенную сегрегацию делеции участка длиной 131 кб в интроне 1 гена, затрагивающую сайт связывания транскрипционного фактора FOXP2, индивидам с биполярным расстройством [28]. Исходя из полученных нами и опубликованных данных, можно предположить вовлеченность изменений в последовательности гена *CNTNAP2*, затрагивающих скорее интроны 1 и 3, чем дистальные участки гена,

в формирование фенотипов, связанных с функционированием эмоциональной сферы.

Большое количество молекулярно-генетических работ сфокусировано на изучении функционирования гена *CNTNAP2* при РАС. Поскольку функциональные исследования экспрессии гена *CNTNAP2* в мозге человека невозможны, рядом ученых было выдвинуто предположение, что экспрессия генов в головном мозге человека коррелирует с их уровнем экспрессии в волосных фолликулах, поскольку оба органа развиваются из эктодермы на ранних стадиях развития [12]. В ходе данного эксперимента было обнаружено снижение экспрессии гена *CNTNAP2* в волосных фолликулах у индивидов с РАС, по сравнению с контрольной группой [12]. В основном во всех работах были проанализированы локусы *rs2710102* и *rs7794745*, показавшие ранее функциональную значимость. В частности, широкомасштабное исследование с использованием теста неравновесной трансмиссии выявило два локуса в интроне 14 (*rs2710093*, *rs2253031*) из более 2100 проанализированных SNPs, ассоциированные с РАС [13]. Другие авторы, наоборот, отметили отсутствие взаимосвязи между локусом *rs2710102* и РАС как в экспериментальных статьях [29-31], так и в результате мета-анализа, включавшего данные Консорциума по психиатрической генетике (Psychiatric Genomics Consortium) [32]. С другой стороны, возможно, одиночные полиморфные локусы в гене *CNTNAP2*, не приводящие к существенному изменению структуры и функций кодируемого белка, ассоциированы с аффективной составляющей РАС, в то время как мутации и вариации числа копийности отдельных участков гена *CNTNAP2* являются определяющими в формировании РАС. В частности, при изучении нуклеотидной последовательности 358 генов-кандидатов РАС были обнаружены изменения в последовательности ДНК в гене *CNTNAP2* у здоровых индивидов без РАС, но с эпилепсией и тиками [33]. Кроме того, поскольку ген *CNTNAP2* доста-

точно большой, в регуляции его экспрессии могут принимать участие и другие локусы (кроме *rs2710102* и *rs7794745*), вовлеченность которых на данный момент была предсказана *in silico*, но не проверена *in vitro*.

В настоящей работе была выявлена гендерная специфичность ассоциации полиморфного варианта *rs10251794* в гене *CNTNAP2* с ситуативной тревожностью. Причем, эффект локуса *rs10251794* в формировании вариаций уровня тревожности обнаруживался в группе мужчин. Интересно, что ассоциации полиморфных вариантов в гене *CNTNAP2* были выявлены с РАС [12, 13] – заболеванием, распространенность которого намного выше среди мужского населения. Одним из возможных объяснений выявленной в настоящей работе гендерной специфичности может являться регуляция *Caspr2*-зависимого поведения посредством половых гормонов [24, 34]. Причем, женские половые гормоны (окситоцин и фитоэстроген биоханин А) рассматриваются в качестве возможного терапевтического средства при лечении РАС в связи с восстановлением дефицита социального поведения у нокауты по гену *CNTNAP2* [24, 34]. В предыдущих исследованиях нами был продемонстрирован этно-специфичный характер ассоциации полиморфных вариантов генов *SLC6A4* и *HTR2A* с крайними проявлениями излишней тревожности – клинически диагностированной униполярной депрессией [35]. Однако, в настоящей работе этнической специфичности, связанной с определенными частотами аллелей и генотипов изученных полиморфных маркеров в гене *CNTNAP2*, с уровнем тревожности обнаружено не было.

Стоит отметить, что некоторые средовые факторы могут модулировать ассоциацию генов с чертами тревожного ряда. В частности, важное значение в формировании тревожности играют факторы, воздействующие на индивида во время пренатального развития [36], которые, в свою очередь, могут изменять профиль метилирования конкретных генов. Так, при ис-

следовании уровня метилирования более 5500 CpG островков по всему геному с использованием технологии микрочипов (Illumina HumanMethylation450K Beadchip) было выявлено дифференциальное метилирование нескольких генов, включая ген *CNTNAP2*, в пуповинной крови у новорожденных, чьи матери курили во время беременности, и не подвергавшихся такому воздействию [37]. Ранее нашей исследовательской группой была продемонстрирована значимость такого фактора как «сезон рождения» в выявление взаимосвязи между геном нейротрофического фактора головного мозга (*BDNF*) и уровнем тревожности (измеренным по шкале «избегание ущерба» с помощью опросника TCI-125) [6]. Полученный эффект может быть обусловлен дефицитом необходимых микронутриентов в питании беременной женщины (фолиевой кислоты, витамина B12, ω -3 жирных кислот) в зависимости от месяцев беременности. В свою очередь, этот дефицит приводит к увеличению концентрации гомоцистеина и окислительному стрессу, снижению уровня нейротрофинов, нейротрофического фактора головного мозга, в частности [38]. Эти изменения, в свою очередь, обуславливают модулирование эпигенетической регуляции посредством метилирования ДНК, гистонов, приводя к усилению продукции провоспалительных эйкозаноидов и дефициту противовоспалительных цитокинов и биоактивных липидов [39]. Последние, в свою очередь, приводят к так называемому ингибированию поведения [40]. Стоит отметить, что ген *CNTNAP2*, наряду с психиатрическими фенотипами, был ассоциирован с уровнем циркулирующих липидов в зависимости от уровня физической активности при исследовании более 250 тысяч индивидов из различных мировых популяций [41], что указывает на существенную значимость физической активности в каскаде процессов эпигенетической регуляции гена *CNTNAP2*.

Заключение. Несмотря на большое количество публикаций в отношении взаимосвязи как одиночных полиморфных

локусов, так и изменений нуклеотидной последовательности в гене *CNTNAP2* с манифестацией РАС и аффективных патологий, в настоящей работе была выявлена ассоциация полиморфных вариантов этого гена с индивидуальными различиями в эмоциональной составляющей индивидуального психологического паттерна. Несмотря на ряд преимуществ данной работы (учет половой и этнической принадлежности при проведении статистического анализа, введение поправки на множественность сравнений), необходимо проведение репликативного исследования на большей выборке. Кроме того, функциональная значимость двух из изученных локусов была не проанализирована *in vitro*, что не позволило сделать вывод о взаимосвязи индивидуального уровня тревожности с экспрессией и активностью гена *CNTNAP2*. Необходимо отметить отсутствие возможности исследования влияния ряда стресс-ассоциированных средовых факторов, действующих на индивида во время онтогенеза (и в период пренатального развития, в особенности), которые, в свою очередь, могут приводить к изменениям профиля метилирования гена *CNTNAP2*, модулируя таким образом формирование индивидуального уровня тревожности. Дальнейшие исследования в данной области с учетом высказанных предложений представляются необходимыми.

В отношении данной статьи не было зарегистрировано конфликта интересов.

Список литературы

1. Анохин П.К. Эмоции. Психология эмоций. М.: Педагогика, 1994. С. 214-276.
2. Вейн А.М., Воробьева О.В., Дюкова Г.М. Стресс, депрессия и психосоматические заболевания. М.: Медицина, 2003. 16 с.
3. The origin of anxiety disorders – an evolutionary approach / L.E. Willers [et al.] // Mod. Trends Pharmacopsychiatry. 2013. Vol. 29. P. 16-23. DOI: 10.1159/000351919
4. The genetic and environmental aetiology of spatial, mathematics and general anxiety / M. Malanchini [et al.] // Sci. Rep. 2017. Vol. 7. P. 42218. DOI: 10.1038/srep42218

5. The role of dopamine transporter (SLC6A3) and dopamine D2 receptor/ankyrin repeat and kinase domain containing 1 (DRD2/ANKK1) gene polymorphisms in personality traits / A. Kazantseva [et al.] // *Prog. Neuropsychopharmacol. Biol. Psychiatry*. 2011. Vol. 35(4). P. 1033-1040. DOI: 10.1016/j.pnpbp.2011.02.013
6. Brain derived neurotrophic factor gene (BDNF) and personality traits: The modifying effect of season of birth and sex / A. Kazantseva [et al.] // *Prog. Neuropsychopharmacol. Biol. Psychiatry*. 2015. Vol. 56. P. 58-65. DOI: 10.1016/j.pnpbp.2014.08.001
7. Penzes P., Woolfrey K.M., Srivastava D.P. Epac2- mediated dendritic spine remodeling: implications for disease // *Mol. Cell. Neurosci*. 2010. Vol. 46. P. 368-380. DOI: 10.1016/j.mcn.2010.11.008
8. Selective changes in thin spine density and morphology in monkey prefrontal cortex correlate with aging-related cognitive impairment / D. Dumitriu [et al.] // *J. Neurosci*. 2010. Vol. 30. P. 7507-7515. DOI: 10.1523/JNEUROSCI.6410-09.2010
9. Казанцева А., Хуснутдинова Э. Гены vs Среда, или что управляет нашим поведением. Уфа: РИЦ БашГУ. 2017. 186 с.
10. Patient-derived hiPSC neurons with heterozygous CNTNAP2 deletions display altered neuronal gene expression and network activity / E. Flaherty [et al.] // *NPJ Schizophr*. 2017. Vol. 3(1). P. 35. DOI: 10.1038/s41537-017-0033-5
11. Fabbri C., Serretti A. Genetics of long-term treatment outcome in bipolar disorder // *Progress in Neuro-Psychopharmacology & Biological Psychiatry*. 2016. Vol. 65. P. 17-24. DOI: 10.1016/j.pnpbp.2015.08.008
12. Utility of Scalp Hair Follicles as a Novel Source of Biomarker Genes for Psychiatric Illnesses / M. Maekawa [et al.] // *Biol. Psychiatry*. 2015. Vol. 78(2). P. 116-125. DOI: 10.1016/j.biopsych.2014.07.025
13. Defining the contribution of CNTNAP2 to autism susceptibility / S. Sampath [et al.] // *PLoS One*. 2013. Vol. 8(10). P. e77906. DOI: 10.1371/journal.pone.0077906
14. Lai M.C., Lombardo M.V., Baron-Cohen S. Autism // *Lancet*. 2014. Vol. 383(9920). P. 896-910. DOI: 10.1016/S0140-6736(13)61539-1
15. Genetic variation in CNTNAP2 alters brain function during linguistic processing in healthy individuals / H.C. Whalley [et al.] // *Am. J. Med. Genet. B Neuropsychiatr. Genet*. 2011. Vol. 156(B). P. 941-948. DOI: 10.1002/ajmg.b.31241
16. Interaction effect between handedness and CNTNAP2 polymorphism (rs7794745 genotype) on voice-specific frontotemporal activity in healthy individuals: an fMRI study / M. Koeda [et al.] // *Front. Behav. Neurosci*. 2015. Vol. 9. P. 87. DOI: 10.3389/fnbeh.2015.00087
17. CNTNAP2 gene dosage variation is associated with schizophrenia and epilepsy / J.I. Friedman [et al.] // *Molecular Psychiatry*. 2008. Vol. 13(3). P. 261-266. DOI: <https://doi.org/10.1038/sj.mp.4002049>
18. Genome-wide association scan for five major dimensions of personality / A. Terracciano [et al.] // *Mol. Psychiatry*. 2010. Vol. 15(6). P. 647-656. DOI: 10.1038/mp.2008.113
19. Ханин Ю.Л. Краткое руководство к применению шкалы реактивной и личностной тревожности Ч.Д. Спилбергера. М.: Медицина, 1976. 18 с.
20. Гены семейства нейрексинов (CNTNAP2 и NRXN1): их роль в развитии математической тревожности / А.В. Казанцева [и др.] // *Медицинская генетика*. 2016. Т. 15, N 11. С. 17-23.
21. Alarcón M., Abrahams B.S., Stone J.L. Linkage, Association, and Gene-Expression Analyses Identify CNTNAP2 as an Autism-Susceptibility Gene // *The American Journal of Human Genetics*. 2008. Vol. 82, N 1. P. 150-159. DOI: 10.1016/j.ajhg.2007.09.005
22. Peñagarikano O., Geschwind D.H. What does CNTNAP2 reveal about autism spectrum disorder? // *Trends in molecular medicine*. 2012. Vol. 18, N 3. P. 156-63. DOI: 10.1016/j.molmed.2012.01.003
23. Widespread differences in cortex DNA methylation of the "language gene" CNTNAP2 between humans and chimpanzees / E. Schneider [et al.] // *Epigenetics*. 2014. Vol. 9(4). P. 533-545. DOI: 10.4161/epi.27689
24. Estrogens Suppress a Behavioral Phenotype in Zebrafish Mutants of the Autism Risk Gene, CNTNAP2 / E.J. Hoffman [et al.] // *Neuron*. 2016. Vol. 89(4). P. 725-733. DOI: 10.1016/j.neuron.2015.12.039
25. Gray Matter Structural Alterations in Social Anxiety Disorder: A Voxel-Based Meta-Analysis / X. Wang [et al.] // *Front. Psychiatry*. 2018. Vol. 9. P. 449. DOI: 10.3389/fpsy.2018.00449

26. A common genetic variant in the neu-rexin superfamily member CNTNAP2 is associated with increased risk for selective mutism and social anxiety-related traits / M.B. Stein [et al.] // *Biol. Psychiatry*. 2011. Vol. 69(9). P. 825-831. DOI: 10.1016/j.biopsych.2010.11.008

27. CNTNAP2 is significantly associated with schizophrenia and major depression in the Han Chinese population / W. Ji [et al.] // *Psychiatry Res*. 2013. Vol. 207(3). P. 225-228. DOI: 10.1016/j.psychres.2012.09.024

28. Comprehensive cross-disorder analyses of CNTNAP2 suggest it is unlikely to be a primary risk gene for psychiatric disorders / C. Toma [et al.] // *PLoS Genet*. 2018. Vol. 14(12). P. e1007535. DOI: 10.1371/journal.pgen.1007535

29. Analysis of two language-related genes in autism: a case-control association study of FOXP2 and CNTNAP2 / C. Toma [et al.] // *Psychiatr. Genet*. 2013. Vol. 23(2). P. 82-85. DOI: 10.1097/YPG.0b013e32835d6fc6

30. Association study between autistic-like traits and polymorphisms in the autism candidate regions RELN, CNTNAP2, SHANK3, and CDH9/10 / L. Jonsson [et al.] // *Mol. Autism*. 2014. Vol. 5(1). P. 55. DOI: 10.1186/2040-2392-5-55

31. CNTNAP2 gene in high functioning autism: no association according to family and meta-analysis approaches / A.M. Werling [et al.] // *J. Neural Transm. (Vienna)*. 2016. Vol. 123(3). P. 353-363. DOI: 10.1007/s00702-015-1458-5

32. Association between CNTNAP2 polymorphisms and autism: A family-based study in the Chinese Han population and a meta-analysis combined with GWAS data of psychiatric genomics consortium / T. Zhang [et al.] // *Autism Res*. 2019. Vol. 12(4). P. 553-561. DOI: 10.1002/aur.2078

33. Targeted resequencing of 358 candidate genes for autism spectrum disorder in a Chinese cohort reveals diagnostic potential and genotype-phenotype correlations / W.Z. Zhou [et al.] // *Hum. Mutat*. 2019. Vol. 40. P. 801-815. DOI: 10.1002/humu.23724

34. Nomura J., Kannan G., Takumi T. Rodent models of genetic and chromosomal variations in psychiatric disorders // *Psychiatry Clin. Neurosci*. 2017. Vol. 71(8). P. 508-517. DOI: 10.1111/pcn.12524.

35. Изучение ассоциаций ряда полиморфных локусов генов серотонинергической системы с униполярной депрессией / Т.Г. Нос-

кова [и др.] // *Генетика*. 2009. Т. 45, N 6. С. 842-848. DOI: 10.1134/S1022795409060143

36. Роль эпигенетических факторов в развитии депрессивных расстройств / Р.Н. Муштафин [и др.] // *Генетика*. 2018. Т. 54, N 12. С. 1376-1389.

37. Impact on birth weight of maternal smoking throughout pregnancy mediated by DNA methylation / S.H. Witt [et al.] // *BMC Genomics*. 2018. Vol. 19(1). P. 290. DOI: 10.1186/s12864-018-4652-7

38. Vitamin B12 status of pregnant Indian women and cognitive function in their 9-year-old children / V. Bhate [et al.] // *Food and nutrition bulletin*. 2008. Vol. 29, N 4. P. 249.

39. Dhobale M., Joshi S. Altered maternal micronutrients (folic acid, vitamin B12) and omega 3 fatty acids through oxidative stress may reduce neurotrophic factors in preterm pregnancy // *Journal of Maternal-Fetal and Neonatal Medicine*. 2012. Vol. 25, N 4. С. 317-323. DOI: 10.3109/14767058.2011.579209

40. Кутлумбетова Ю.Ю. Изучение роли генов рецепторов нейропептидов, половых гормонов и семейства нейротрофинов в формировании свойств личности: дис. ... канд. биол. наук. Уфа, 2014. 206 с.

41. Multi-ancestry study of blood lipid levels identifies four loci interacting with physical activity / T.O. Kilpeläinen [et al.] // *Nat. Commun*. 2019. Vol. 10(1). P. 376. DOI: 10.1038/s41467-018-08008-w

References

1. Anokhin PK. [Emotion. Psychology of emotions]. M.: Pedagogica; 1994. Russian.
2. Vein AM, Vorobeva OV, Dyukova GM. [Stress, depression and psychosomatic diseases]. M.: Medicina; 2003. Russian.
3. Willers LE, Vulink NC, Denys D, et al. The origin of anxiety disorders – an evolutionary approach. *Mod Trends Pharmacopsychiatry*. 2013;29:16-23. DOI: 10.1159/000351919
4. Malanchini M, Rimfeld K, Shakeshaft NG, et al. The genetic and environmental aetiology of spatial, mathematics and general anxiety. *Sci Rep*. 2017;7:42218. DOI: 10.1038/srep42218
5. Kazantseva A, Gaysina D, Malykh S, et al. The role of dopamine transporter (SLC6A3) and dopamine D2 receptor/ankyrin repeat and kinase domain containing 1 (DRD2/ANKK1) gene polymorphisms in personality traits. *Prog Neuropsychopharmacol Biol Psychiatry*. 2011;

- 35(4):1033-1040. DOI: 10.1016/j.pnpbp.2011.02.013
6. Kazantseva A, Gaysina D, Kutlumbetova Y, et al. Brain derived neurotrophic factor gene (BDNF) and personality traits: The modifying effect of season of birth and sex. *Prog. Neuropsychopharmacol. Biol. Psychiatry.* 2015;56:58-65. DOI: 10.1016/j.pnpbp.2014.08.001
7. Penzes P, Woolfrey KM, Srivastava DP. Epac2-mediated dendritic spine remodeling: implications for disease. *Mol. Cell. Neurosci.* 2010;46:368-380. DOI: 10.1016/j.mcn.2010.11.008
8. Dumitriu D, Hao J, Hara Y, et al. Selective changes in thin spine density and morphology in monkey prefrontal cortex correlate with aging-related cognitive impairment. *J. Neurosci.* 2010;30:7507-7515. DOI: 10.1523/JNEUROSCI.6410-09.2010
9. Kazantseva A, Khusnutdinova E. [Genes vs Environment or what manages our behavior]. Ufa: RIC BashGU; 2017. Russian.
10. Flaherty E, Deranieh RM, Artimovich E, et al. Patient-derived hiPSC neurons with heterozygous CNTNAP2 deletions display altered neuronal gene expression and network activity. *NPJ Schizophr.* 2017;3(1):35. DOI: 10.1038/s41537-017-0033-5
11. Fabbri C, Serretti A. Genetics of long-term treatment outcome in bipolar disorder. *Progress in Neuro-Psychopharmacology & Biological Psychiatry.* 2016;65:17-24. DOI: 10.1016/j.pnpbp.2015.08.008
12. Maekawa M, Yamada K, Toyoshima M, et al. Utility of Scalp Hair Follicles as a Novel Source of Biomarker Genes for Psychiatric Illnesses. *Biol Psychiatry.* 2015;78(2):116-25. DOI: 10.1016/j.biopsych.2014.07.025
13. Sampath S, Bhat S, Gupta S, et al. Defining the contribution of CNTNAP2 to autism susceptibility. *PLoS One.* 2013;8(10):e77906. DOI: 10.1371/journal.pone.0077906
14. Lai MC, Lombardo MV, Baron-Cohen S. Autism. *Lancet.* 2014;383(9920):896-910. DOI: 10.1016/S0140-6736(13)61539-1
15. Whalley HC, O'Connell G, Sussmann JE, et al. Genetic variation in CNTNAP2 alters brain function during linguistic processing in healthy individuals. *Am. J. Med. Genet. B Neuropsychiatr. Genet.* 2011;156(B):941-948. DOI: 10.1002/ajmg.b.31241
16. Koeda M, Watanabe A, Tsuda K, et al. Interaction effect between handedness and CNTNAP2 polymorphism (rs7794745 genotype) on voice-specific frontotemporal activity in healthy individuals: an fMRI study. *Front Behav Neurosci.* 2015;9:87. DOI: 10.3389/fnbeh.2015.00087
17. Friedman JI, Vrijenhoek T, Markx S, et al. CNTNAP2 gene dosage variation is associated with schizophrenia and epilepsy. *Molecular Psychiatry.* 2008;13(3):261-266. DOI: https://doi.org/10.1038/sj.mp.4002049
18. Terracciano A, Sanna S, Uda M, et al. Genome-wide association scan for five major dimensions of personality. *Mol Psychiatry.* 2010;15(6):647-56. DOI: 10.1038/mp.2008.113
19. Khanin YL. [A brief guide to the use of the Spielberger State-Trait Anxiety Inventory (STAI)]. M.: Medicina; 1976. Russian.
20. Kazantseva AV, Enikeeva RF, Romanova AR, et al. [Neurexin family genes (CNTNAP2 and NRXN1): their involvement in mathematical anxiety]. *Journal of Medical Genetics.* 2016;15(11):17-23. Russian.
21. Alarcón M, Abrahams BS, Stone JL. Linkage, Association, and Gene-Expression Analyses Identify CNTNAP2 as an Autism-Susceptibility Gene. *The American Journal of Human Genetics.* 2008;82(1):150-159. DOI: 10.1016/j.ajhg.2007.09.005
22. Peñagarikano O, Geschwind DH. What does CNTNAP2 reveal about autism spectrum disorder? *Trends in molecular medicine.* 2012;18(3):156-63. DOI: 10.1016/j.molmed.2012.01.003
23. Schneider E, El Hajj N, Richter S, et al. Widespread differences in cortex DNA methylation of the "language gene" CNTNAP2 between humans and chimpanzees. *Epigenetics.* 2014;9(4):533-45. DOI: 10.4161/epi.27689
24. Hoffman EJ, Turner KJ, Fernandez JM, et al. Estrogens Suppress a Behavioral Phenotype in Zebrafish Mutants of the Autism Risk Gene, CNTNAP2. *Neuron.* 2016;89(4):725-33. DOI: 10.1016/j.neuron.2015.12.039
25. Wang X, Cheng B, Luo Q, et al. Gray Matter Structural Alterations in Social Anxiety Disorder: A Voxel-Based Meta-Analysis. *Front Psychiatry.* 2018;9:449. DOI: 10.3389/fpsy.2018.00449
26. Stein MB, Yang BZ, Chavira DA, et al. A common genetic variant in the neurexin superfamily member CNTNAP2 is associated with increased risk for selective mutism and social anxiety-related traits. *Biol Psychiatry.* 2011;69(9):825-31. DOI: 10.1016/j.biopsych.2010.11.008

27. Ji W, Li T, Pan Y, et al. CNTNAP2 is significantly associated with schizophrenia and major depression in the Han Chinese population. *Psychiatry Res.* 2013;207(3):225-8. DOI: 10.1016/j.psychres.2012.09.024
28. Toma C, Pierce KD, Shaw AD, et al. Comprehensive cross-disorder analyses of CNTNAP2 suggest it is unlikely to be a primary risk gene for psychiatric disorders. *PLoS Genet.* 2018;14(12):e1007535. DOI: 10.1371/journal.pgen.1007535
29. Toma C, Hervás A, Torricco B, et al. Analysis of two language-related genes in autism: a case-control association study of FOXP2 and CNTNAP2. *Psychiatr Genet.* 2013;23(2):82-5. DOI: 10.1097/YPG.0b013e32835d6fc6
30. Jonsson L, Zettergren A, Pettersson E, et al. Association study between autistic-like traits and polymorphisms in the autism candidate regions RELN, CNTNAP2, SHANK3, and CDH9/10. *Mol Autism.* 2014;5(1):55. DOI: 10.1186/2040-2392-5-55
31. Werling AM, Bobrowski E, Taurines R, et al. CNTNAP2 gene in high functioning autism: no association according to family and meta-analysis approaches. *J Neural Transm (Vienna).* 2016;123(3):353-63. DOI: 10.1007/s00702-015-1458-5
32. Zhang T, Zhang J, Wang Z, et al. Association between CNTNAP2 polymorphisms and autism: A family-based study in the Chinese Han population and a meta-analysis combined with GWAS data of psychiatric genomics consortium. *Autism Res.* 2019;12(4):553-561. DOI: 10.1002/aur.2078
33. Zhou WZ, Zhang J, Li Z, et al. Targeted resequencing of 358 candidate genes for autism spectrum disorder in a Chinese cohort reveals diagnostic potential and genotype-phenotype correlations. *Hum Mutat.* 2019;40:801-815. DOI: 10.1002/humu.23724
34. Nomura J, Kannan G, Takumi T. Rudent models of genetic and chromosomal variations in psychiatric disorders. *Psychiatry Clin Neurosci.* 2017;71(8):508-517. DOI: 10.1111/pcn.12524
35. Noskova TG, Kazantseva AV, Gareeva AE, et al. [Association of serotonergic system gene polymorphisms with unipolar depression]. *Russian Journal of Genetics.* 2009;45(6):842-848. Russian. DOI: 10.1134/S1022795409060143
36. Mustafin RN, Enikeeva RF, Davydova YD, et al. [The role of epigenetic factors in depressive disorders]. *Russian Journal of Genetics.* 2018;54(12):1376-1389. Russian.
37. Witt SH, Frank J, Gilles M, et al. Impact on birth weight of maternal smoking throughout pregnancy mediated by DNA methylation. *BMC Genomics.* 2018;19(1):290. DOI: 10.1186/s12864-018-4652-7
38. Bhate V, Deshpande S, Bhat D. Vitamin B12 status of pregnant Indian women and cognitive function in their 9-year-old children. *Food and nutrition bulletin.* 2008;29(4):249.
39. Dhobale M, Joshi S. Altered maternal micronutrients (folic acid, vitamin B12) and omega 3 fatty acids through oxidative stress may reduce neurotrophic factors in preterm pregnancy. *Journal of Maternal-Fetal and Neonatal Medicine.* 2012;25(4):317-323. DOI: 10.3109/14767058.2011.579209
40. Kutlumbetova YuYu. [The study of genes encoding neuropeptide receptors, sex hormones and neurotrophins in personality traits variation] [dissertation]. Ufa; 2014. Russian.
41. Kilpeläinen TO, Bentley AR, Noordam R, et al. Multi-ancestry study of blood lipid levels identifies four loci interacting with physical activity. *Nat Commun.* 2019;10(1):376. DOI: 10.1038/s41467-018-08008-w

Статья поступила в редакцию 23 июня 2019 г.
Поступила после доработки 27 сентября 2019 г.
Принята к печати 07 октября 2019 г.

Received 23 June 2019
Revised 27 September 2019
Accepted 07 October 2019

Информация об авторах

Рената Фануровна Еникеева, кандидат биологических наук, младший научный сотрудник, Институт биохимии и генетики – обособленное структурное подразделение ФГБНУ Уфимского федерального исследовательского центра РАН, E-mail: enikeevarf@gmail.com, ORCID: 0000-0002-4301-5283.

Анастасия Валерьевна Казанцева, кандидат биологических наук, старший научный сотрудник, Институт биохимии и генетики – обособленное структурное подразделение ФГБНУ Уфимского федерального исследовательского центра РАН, E-mail: Kazantsa@mail.ru, ORCID: 0000-0002-3744-8058.

Юлия Дмитриевна Давыдова, аспирант второго года обучения по направлению подготовки 03.02.07 «Генетика», Институт биохимии и

генетики – обособленное структурное подразделение ФГБНУ Уфимского федерального исследовательского центра РАН, E-mail: Julia.dmitrievna@list.ru, ORCID: 0000-0003-3508-4710.

Эльза Камилевна Хуснутдинова, доктор биологических наук, профессор, и.о. Директора Института биохимии и генетики – обособленное структурное подразделение ФГБНУ Уфимского федерального исследовательского центра РАН, E-mail: Elzakh@mail.ru, ORCID: 0000-0003-2987-3334.

Information about the authors

Renata F. Enikeeva, PhD in Biology, Post-Doctoral Fellow, Institute of Biochemistry and Genetics, Ufa Branch of the Russian Academy of

Sciences, E-mail: enikeevarf@gmail.com, ORCID: 0000-0002-4301-5283.

Anastasiya V. Kazantseva, PhD in Biology, Senior Researcher, Institute of Biochemistry and Genetics, Ufa Branch of the Russian Academy of Sciences, E-mail: Kazantsa@mail.ru, ORCID: 0000-0002-3744-8058.

Julia D. Davydova, 2-year Post-graduate Student of the direction 03.02.07 Genetics, Institute of Biochemistry and Genetics, Ufa Branch of the Russian Academy of Sciences, E-mail: Julia.dmitrievna@list.ru, ORCID: 0000-0003-3508-4710.

Elza K. Khusnutdinova, Doctor of Biological Sciences, Professor, Acting Director of the Institute of Biochemistry and Genetics, Ufa Branch of the Russian Academy of Sciences, E-mail: Elzakh@mail.ru, ORCID: 0000-0003-2987-3334.