

УДК 575.22

DOI 10.34014/2227-1848-2020-4-110-121

## ВЗАИМОСВЯЗЬ ПОЛИМОРФИЗМОВ ГЕНОВ *BDNF*, *ТОММ40*, *АРОЕ*, *АQP5* С ЭФФЕКТИВНОСТЬЮ ОСВОЕНИЯ ПЕРСПЕКТИВНЫХ ИНТЕРФЕЙСОВ «ЧЕЛОВЕК – КОМПЬЮТЕР»

Я.А. Туровский<sup>1,2</sup>, А.П. Гуреев<sup>1,4</sup>, И.Ю. Виткалова<sup>1,4</sup>,  
А.Г. Чумаченко<sup>3</sup>, В.Н. Попов<sup>1,4</sup>

<sup>1</sup> ФГБОУ ВО «Воронежский государственный университет», г. Воронеж, Россия;

<sup>2</sup> ФГБУН Институт проблем управления им. В.А. Трапезникова Российской академии наук,  
г. Москва, Россия;

<sup>3</sup> ФГБНУ «Федеральный научно-клинический центр реаниматологии и реабилитологии»,  
г. Москва, Россия;

<sup>4</sup> ФГБОУ ВО «Воронежский государственный университет инженерных технологий»,  
г. Воронеж, Россия

*Цель работы – оценка взаимосвязи между рядом полиморфизмов генов *BDNF* (brain derived neurotrophic factor), *ТОММ40* (translocase of outer mitochondrial membrane 40), *АРОЕ* (apolipoprotein E), *АQP5* (aquaporin 5), *NFE2L2* (nuclear factor, erythroid 2 like 2), *HTR2A* (5-hydroxytryptamine receptor 2A), *ТРН2* и эффективностью освоения интерфейсов «человек – компьютер».*

*Материалы и методы.* В работе были использованы ИТ-методы, которые заключались в использовании интерфейсов типа «человек – компьютер», и молекулярно-генетические методы. В качестве интерфейсов «человек – компьютер» выбраны следующие технические решения: интерфейс «мозг – компьютер», электромиографический интерфейс и дыхательный интерфейс. Точность работы всех интерфейсов определялась по числу правильно выбранных блоков, содержащих необходимый символ, заданный испытуемому. Молекулярно-генетический метод основывался на проведении генотипирования с использованием ПЦП-ПДРФ-анализа. Полученные результаты статистически обрабатывались.

*Результаты.* Показано, что в полученном многомерном (до 14 осей) пространстве переменные, отражающие успешность освоения миографических и дыхательных интерфейсов, тесно соседствуют с переменными, отражающими неуспешность освоения интерфейсов «мозг – компьютер». При этом переоценка субъективного времени, затраченного на выполнение задания, характерна для пользователей, не достигших успеха.

*Выводы.* Данные процессы находятся в тесной зависимости от факторов созревания и дифференциации нейронов, транспортеров питательных веществ через митохондриальную мембрану, от уровня аполипопротеинов, от мембранных водных каналов, но механизм данной взаимосвязи нуждается в дальнейшем изучении.

**Ключевые слова:** генотипирование, полиморфизмы, нейрокомпьютерные интерфейсы, *BDNF*, *ТОММ40*, *АРОЕ*, *АQP5*.

**Введение.** Развитие современных междисциплинарных подходов на стыке информационных технологий и физиологии привело к появлению в последние десятилетия большого числа устройств коммуникации между человеком и компьютером. Их планируется использовать для решения широкого спектра задач, связанных с реабилитацией пациентов неврологического и травматологического профилей, совершенствованием управления различными устройствами: от домашнего

компьютера до авиационных систем. Наиболее распространённые задачи, решаемые в настоящее время, – это улучшение их аппаратной части, разработка новых алгоритмов обработки полученных сигналов и трансформации их в команды на устройства-эффекторы, поиск новых физиологических феноменов, которые можно использовать как основу для команд, передаваемых по новым интерфейсам. Однако использование традиционных эргатических парадигм, основанных на опыте созда-

ния и эксплуатации систем управления, в данном случае далеко не всегда оправдано. В первую очередь речь идёт о психофизиологических возможностях овладения теми или иными технологиями. При этом данные особенности могут быть как приобретёнными, так и генетически детерминированными.

**Цель исследования.** Оценка взаимосвязи между рядом полиморфизмов генов *BDNF* (brain derived neurotrophic factor), *TOMM40* (translocase of outer mitochondrial membrane 40), *APOE* (apolipoprotein E), *AQP5* (aquaporin 5), *NFE2L2* (nuclear factor, erythroid 2 like 2), *HTR2A* (5-hydroxytryptamine receptor 2A), *TPH2* и эффективностью освоения интерфейсов «человек – компьютер».

**Материалы и методы.** В качестве интерфейсов «человек – компьютер» были выбраны следующие технические решения: интерфейс «мозг-компьютер» (ИМК, НКИ), электромиографический интерфейс (ЭИ), дыхательный интерфейс (ДИ).

Окулографический интерфейс показал высокую точность работы, дисперсия показателей его пользователей в аспекте освоения была не велика.

Испытуемыми были 23 добровольца в возрасте от 19 до 25 лет, давших информированное согласие на проведение исследования.

В ходе работы с **дыхательным интерфейсом** испытуемый должен был в эксперименте А, варьируя скорость и объём выдоха, добиваться изменения положения по оси Y курсора, перемещающегося в течении 8 с от левого края экрана к правому. В правой области экрана располагалось 6 блоков букв. При совмещении курсора с соответствующим блоком осуществлялся первый уровень выбора требуемого символа. Буквы выбранного блока после этого выбора формировали новый ряд из 6 блоков, каждый из которых содержал теперь только одну букву. Перемещение курсора начиналось заново, что в итоге обеспечивало выбор конкретного символа из представленных.

В эксперименте Б круговое поле графического интерфейса было разбито на 6 секторов, каждый из которых был активен в течение 2 с, о чём пользователь информировался изменением цвета соответствующего сектора. Для

выбора необходимого сектора пользователю требовалось совершить интенсивный выдох. В том случае, если звуковое давление на мембрану микрофона превышало порог, считалось, что пользователь выбрал именно этот сектор. Символы, находившиеся в нем, автоматически перемещались на другие, предварительно очищенные, сектора. Таким образом, для выбора символа, как и в предыдущем случае, необходимо было два раза подряд правильно выбрать тот или иной блок. Данный вариант дыхательного интерфейса также продемонстрировал высокую точность работы и был исключен из дальнейшего анализа. В последующем под ДИ будет подразумеваться только вариант эксперимента А.

При работе с **электромиографическим интерфейсом** в качестве аппаратной части использовался электроэнцефалограф «Нейрон-Спектр-4 ВП» (ООО «Нейрософт»). Электроды располагались в проекции плечелучевой мышцы на 7–10 см дистальнее латерального мыщелка плечевой кости. Межэлектродное расстояние составляло 4–5 см. Полиграфические каналы прибора обеспечивали регистрацию ЭМГ с частотой до 40 кГц, которая потом программно снижалась до 500 Гц. Дизайн графического интерфейса полностью соответствовал дизайну графического интерфейса эксперимента серии Б. Испытуемый должен был напрягать мышцы предплечья в случае, если подсвеченный сектор на графическом интерфейсе соответствовал блоку букв или букве, которую необходимо было выбрать.

**Нейрокомпьютерный («мозг – компьютер») интерфейс** являлся синхронным и неинвазивным и основывался на детекции устойчивых зрительных вызванных потенциалов (SSVEP). Регистрация ЭЭГ осуществлялась энцефалографом «Нейрон-Спектр-4 ВП» (ООО «Нейрософт») со включенным режекторным фильтром и выключенными фильтрами высоких и низких частот. Фотостимуляция осуществлялась шестью диодами белого цвета (0,5 Вт), расположенными на специальной рамке по краям монитора. Частота стимуляции составляла 9,009, 10,10, 11,11, 12,19, 13,33, 14,49 Гц. Регистрация ЭЭГ-активности осуществлялась электродами в позициях О1, О2, Oz, P3, P4, Pz, референтным электродом

служил объединённый ушной электрод. Логика изменения графического интерфейса соответствовала таковой для окулографических исследований.

Точность работы всех интерфейсов определялась по числу правильно выбранных блоков, содержащих необходимый символ, заданный испытуемому.

Генотипирование. Выделение ДНК из буккального эпителия проводилось с использованием набора «Проба-ГС» (ООО «НПО ДНК-Технология», Россия). Генотипирование проводилось методом ПДРФ-анализа. ПЦР осу-

ществляли на приборе Bio-Rad CFX96TM (Bio-Rad, USA) с использованием набора qPCRmix-NS (Evrogen, Россия). Общую денатурацию проводили при 95 °С в течение 3 мин; денатурацию в начале цикла – при 95 °С в течение 30 с; отжиг праймеров – при 59–71 °С в течение 30 с; элонгацию – при 72 °С в течение 30 с; количество циклов – 35. Информация об используемых праймерах и эндонуклеазах рестрикции представлена в табл. 1. Генотипы однонуклеотидных замен *AQP5* rs3759129 и *NFE2L2* rs7557529 были определены посредством аллель-специфической тетрапраймерной ПЦР.

Таблица 1  
Table 1

**Используемые праймеры и эндонуклеазы рестрикции**  
**Primers and restriction endonuclease used in the trial**

SNP	Праймеры Primers	Эндонуклеаза рестрикции Restriction endonuclease	Размер продукта Product size
<i>BDNF</i> rs6265	F: AAACATCCGAGGACAAGGTG R: CGTGTACAAGTCTGCGTCCTT	HpySE526 I	G/G – 207 A/A – 124; 78 A/G – 78; 207; 124
<i>BDNF</i> rs2030324	F: TCACTCCAAACATCACACAGC R: TGGGCATAAGTTAGAGCTGACA	HpySE526 I	T/T – 188 C/C – 134; 54 C/T – 188; 134; 54
<i>HTR2A</i> rs6313	F: TGAGCTCAACTACGAACTCCCTA R: AGAGACACGACGGTGAGAGG	Msp I	T/T – 172 C/C – 99; 72 C/T – 172; 99; 72
<i>TOMM40</i> rs10119	F: CAGTGGGCCTGGGGTACGCGGAG R: GGAAGCTCCTCTCGCTGCCC	Msp I	A/A – 155 G/G – 134; 32 A/G – 166; 134; 32
<i>APOE</i> rs429358	F: CGCCTCGCCTCCACCTGAGCAAG R: CGCTCGTCGCCCTCGCGGG	HspA I	T/T – 72 C/C – 45; 27 T/C – 72; 45; 27
<i>TPH2</i> rs4570625	F: GGCTAAATTGAACCCTTACCTTT R: GGTAATCAAGATATCCATTGCC	Psi I	G/G – 301 T/T – 89; 212 G/T – 89; 212; 301
<i>TPH2</i> rs4290270	F: TTTTGTTTTGGGTGCCATTT; R: TGCATGGGAAGGGTATTTTC	FauND I	T/T – 209 A/A – 134; 76 T/A – 209; 134; 76
<i>NFE2L2</i> rs7557529	R1: TCTACCAAATTGGGAAGCTGT; R2: TGAGAGTCCATGGAATAGAAAG; F1: AAGCAGACTACAACGAATGGA; F2: CCAACATAATTGTCTCCTGACAT	-	C/C – 152 C/T – 210; 152 T/T – 210
<i>AQP5</i> rs3759129	R1: CTTGATCTCTCTCCCTCGA; R2: CTGTTTTTCTTCTCCTGCTT; F1: CTCCAGCCTCGTTCTCCACATG; F2: ACAGAGAGACTAAGACAGCAAC	-	A/A – 362 A/C – 362; 247 C/C – 247

При статистическом анализе с учётом числа испытуемых и многомерных результатов было принято решение об использовании разведочных статистических подходов на основе анализа соответствий (Correspondence analysis). Полученные координаты в  $n$ -мерном пространстве фактически отражают степень «похожести» распределения значений переменных. В нашем случае это будут, с одной стороны, частоты встречаемости различных вариантов точечных мутаций, с другой – параметры успешного овладения интерфейсами «человек – компьютер». При этом полученные координаты в многомерном пространстве достаточно сложны для интерпретации, поскольку необходимо анализировать большое число двух- и трёхмерных проекций. В этом случае был применен подход на основе иерархических процедур кластерного анализа. В качестве алгоритмов кластеризации использован метод «дальнего соседа», взвешенные и невзвешенные центроидные методы и методы попарного среднего. Различные методы кластеризации и подходы к оценке расстояния между исследуемыми переменными (евклидово, Чебышева, манхэттенское) обеспечили оценку воспроизводимости выявленных феноменов. Обработка осуществлялась как в программном пакете Statistica 8.0, так и в оригинальном ПО. Конкретная версия пакета Statistica 8.0 верифицировалась тестовыми выборками с известными результатами обработки.

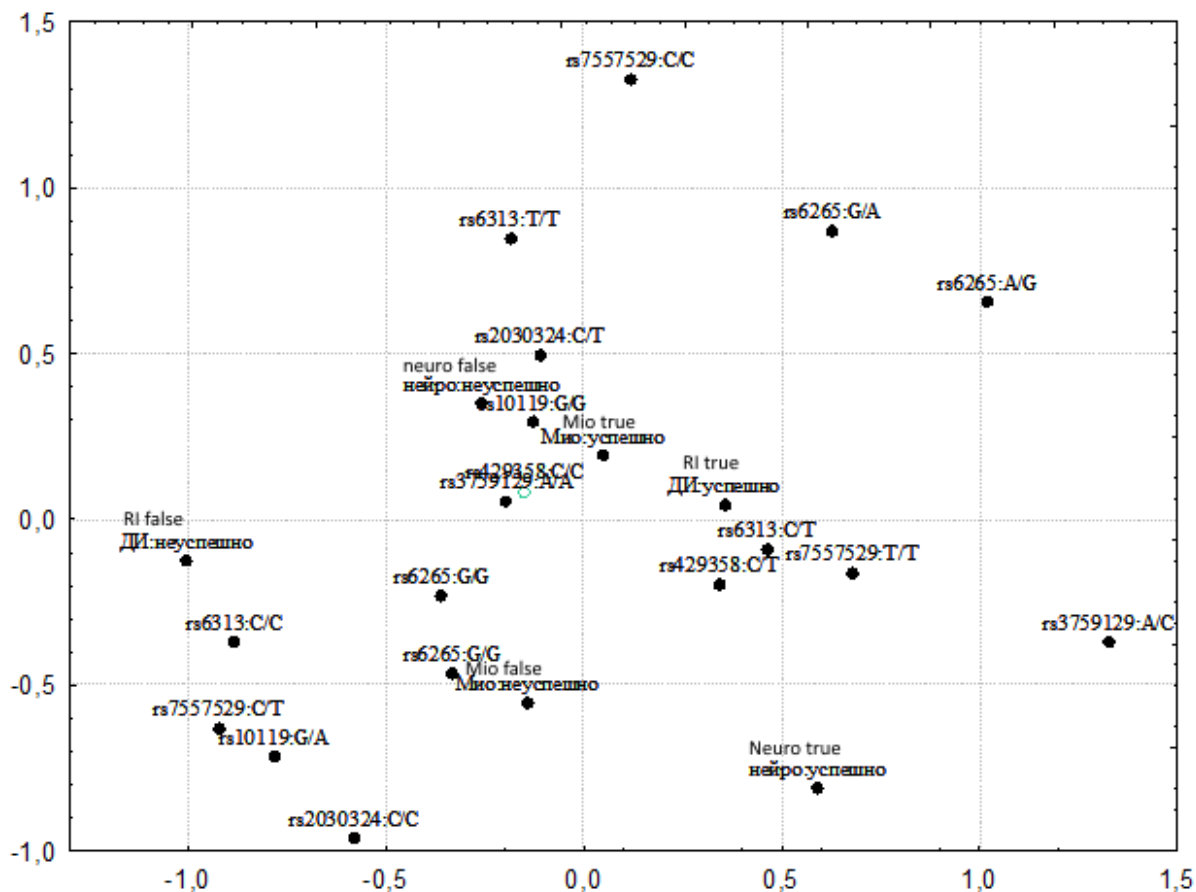
**Результаты и обсуждение.** В ходе эксперимента были проанализированы частоты встречаемости аллелей изучаемых полиморфизмов. В полиморфизме rs3759129 гена *AQP5* встречаемость генотипа A/A составляла 81,4 %, A/C – 16,3 %, C/C – 2,3%. В полиморфизме rs429358 гена *APOE* частота встречаемости генотипа C/C составляла 74,5 %, C/T – 25,5 %. В полиморфизме rs10119 гена *TOMM40* генотип A/A встречался в 4,30 % случаев, G/A – в 23,40 %, G/G – в 72,30 %. В гене *BDNF* в полиморфизме rs6265 встречаемость генотипов составила: A/A – 4,30 %, G/A – 29,80 %, G/G – 65,90 %; в полиморфизме rs2030324: C/C – 23,40 %, C/T – 55,30 %, T/T – 21,30 %. В гене *HTR2A* в полиморфизме rs6313 наблюдалось следующее распределение: C/C – 19,10 %, C/T – 66 %, T/T – 14,90 %; в полиморфизме rs4570625: G/G – 76,60 %, G/T – 23,40 %; в полиморфизме rs4290270: A/A – 2,10 %, A/T – 27,70 %, T/T – 70,20 %. Для полиморфизма rs7557529 гена *NFE2L2* наблюдалось следующее распределение частот встречаемости генотипов: C/C – 18,37 %, C/T – 42,86 %, T/T – 38,77 %.

Полученные в ходе оценки соответствий многомерные координаты исследуемых переменных (успешность/неуспешность овладения интерфейсами «мозг – компьютер», миографическим и дыхательным интерфейсами (рис. 1)) и генетические полиморфизмы были подвергнуты кластерному анализу с целью выявления пространственных групп. Предполагается, что близость переменных, связанных с параметрами работы интерфейса, с переменными, отражающими точечные мутации, может показать их взаимосвязь.

Рассмотрим результаты кластеризации для иерархических методов. Из рис. 2, где представлены результаты кластеризации в евклидовом пространстве с использованием метода «дальнего соседа», следует, что успешности овладения миографическим и дыхательными интерфейсами находятся достаточно близко друг к другу. Очевидно, это связано с тем, что сам дыхательный интерфейс по сути является вариантом миографического, где активность мышц трансформируется в параметры внешнего дыхания, являющиеся управляющими командами. При этом к этой же группе (выделено пунктирным прямоугольником) относятся и случаи с неуспешным овладением интерфейсом «мозг – компьютер». Использование критерия  $\chi^2$  показало отсутствие статистически значимых связей успешности освоения пользователем тех или иных интерфейсов ( $p \gg 0,5$ ), однако анализ соответствий с последующей кластеризацией только указанных параметров без учёта генетических маркеров показал, что формируется компактный кластер, в котором находятся маркеры успешного освоения ДИ, ЭИ и неуспешного освоения НКИ. На следующем этапе с учётом потенциала НКИ рассмотрим особенности формирования субъективных шкал времени при работе с данным классом устройств. Оче-

видно, при любом виде операторской деятельности у выполняющего управляющие функции человека должно быть сформировано представление о том, сколько времени займёт

выполнение тех или иных его действий и команд. При этом данные субъективные шкалы должны максимально соответствовать объективным.

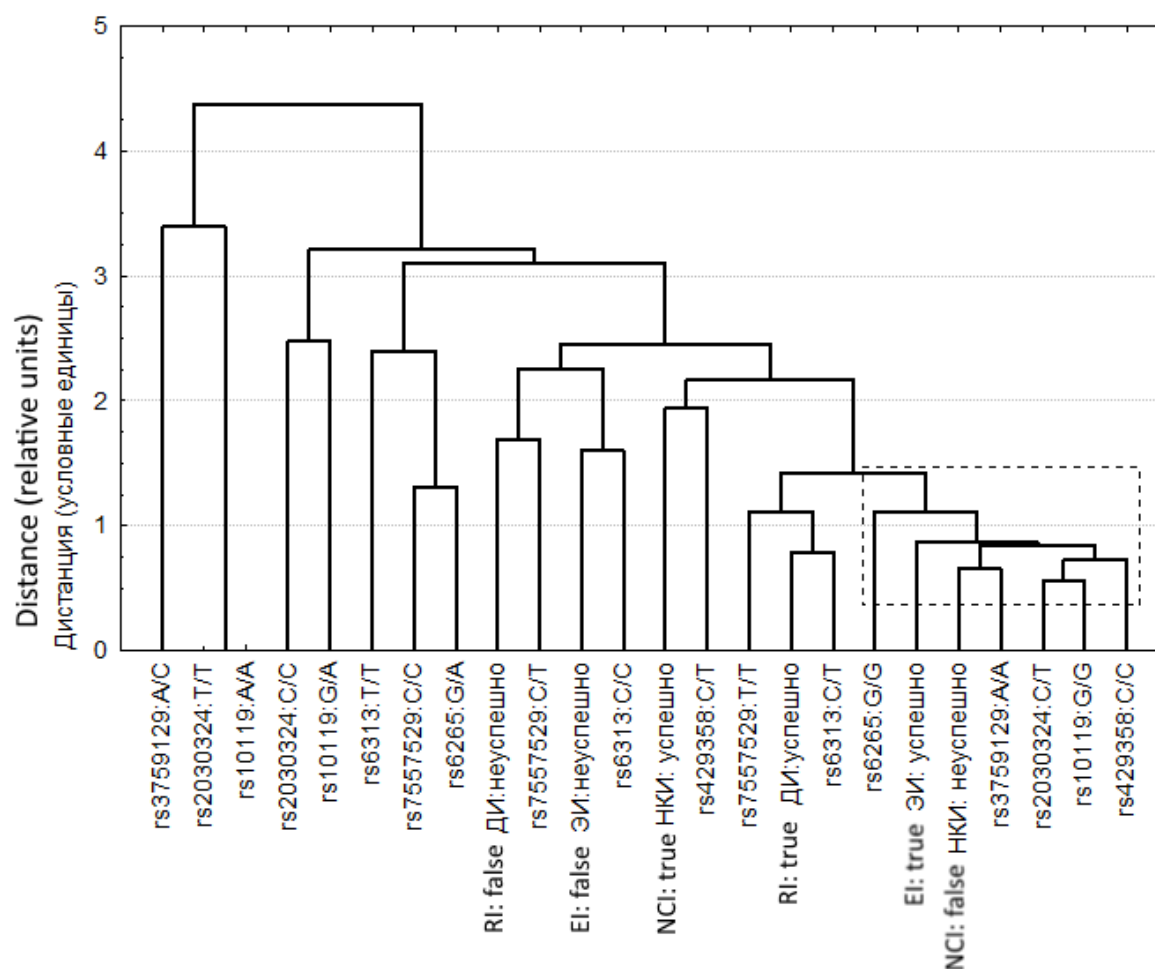


**Рис. 1.** Пример представления проекции на фрагмент плоскости 14-мерного пространства, отражающего взаиморасположение успешности овладения НКИ, ЭИ, ОИ и точечными мутациями. По осям OX и OY – условные единицы

**Fig. 1.** An example of a projection onto a fragment of a 14-dimensional space surface, reflecting the mutual location of the successful mastering of BCI, EI, ETI (eye tracking interface) and point mutations. Relative units are marked along axes OX and OY

В этот же кластер попадают следующие генотипы: *NFE2L2* rs7557529 (T/T), *HTR2A* rs6313 (C/T), *BDNF* rs6265 (G/G), *AQP5* rs3759129 (A/A), *TOMM40* rs10119 (G/G), *BDNF* rs2030324 (C/T), *APOE* rs429358 (C/C). При данной классификации значений точеч-

ных мутаций видно, что, как и предполагалось во введении, значение имеет именно конкретный генотип. Действительно, например, три генотипа полиморфизма *TOMM40* rs10119 (G/G, A/A, G/A) по результатам классификации находятся далеко друг от друга.



**Рис. 2.** Результаты кластеризации 14-мерного пространства данных, полученных на основе анализа соответствий

**Fig. 2.** Clustering results of 14-dimensional data space obtained on the basis of correspondence analysis

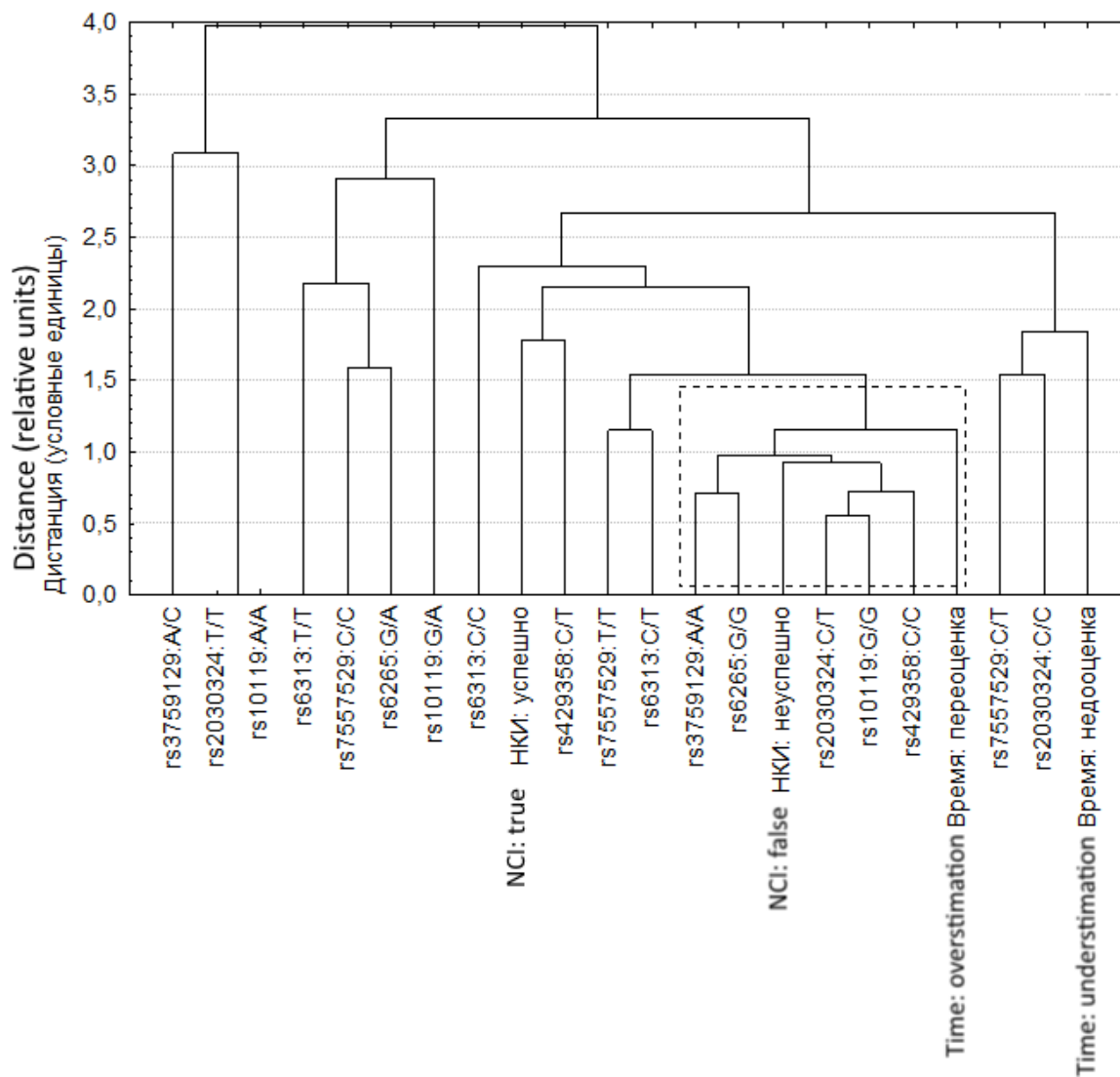
Из рис. 3 видно, что пользователи, не освоившие НКИ, т.е. не сумевшие сгенерировать число команд, превышающее порог случайного срабатывания устройства, демонстрировали переоценку времени, затраченного на выполнение задания. При этом набор генотипов полиморфизмов в аспекте расположения в следующем пространстве в значительной степени повторял таковой, полученный для набора переменных согласно рис. 2.

Однонуклеотидные полиморфизмы, представленные в данных кластерах, главным образом ассоциированы с когнитивными функциями. Полиморфизм rs6265 гена *BDNF* связан с заменой валина на метеонин в 66-м положе-

нии. G-аллель кодирует вариант гена с валином, А-аллель – с метеонином [1]. Ранее было выявлено, что полиморфизм *BDNF* rs6265 связан с когнитивными способностями: у лиц с генотипом A/A хуже кратковременная память и ниже способность к кратковременному обучению по сравнению с носителями генотипа G/G [2]. У носителей А-аллеля черепно-мозговые травмы в большей степени усугубляют нарушение когнитивных параметров по сравнению с носителями G-аллеля [3]. Среди людей с болезнью Альцгеймера у носителей А-аллеля быстрее происходит потеря кратковременной памяти и снижается объем гиппокампа, хотя влияния полиморфизма rs6265

на уровень  $\beta$ -амилоида ( $A\beta$ ) не было обнаружено [4]. Люди G/G-генотипов обладают лучшей рабочей памятью и пространственной ориентацией, чем лица с A/A-генотипом [5]. Другой полиморфизм в гене *BDNF* –

rs2030234 тоже связан с когнитивными способностями. Носители T/T-генотипа продемонстрировали наихудшие результаты при выполнении теста на визуально-пространственную память [6].



**Рис. 3.** Результаты кластерного анализа точечных мутаций, успешности освоения НКИ и субъективных шкал времени, сформировавшихся при работе с данным устройством

**Fig. 3.** Results of cluster analysis of point mutations, the successful BCI mastering and subjective time scales formed while working with the device

Локус 19q13.3 является крайне важным в аспекте когнитивных функций и когнитивных нарушений (например, при болезни Альцгеймера) [7]. Особый интерес представляют два гена – *APOE* и *TOMM40*. Генотип *APOE*

rs429358 C/C увеличивает риск возникновения болезни Альцгеймера в молодом возрасте в 61 раз, в пожилом возрасте в 12 раз [8]. В полиморфизме *TOMM40* rs10119 A-аллель оказывает эффект на когнитивные функции, но

только у пожилых людей, тогда как у молодых людей эффект близок к нулю [9]. При этом мы показали, что со степенью успешности освоения интерфейсов связан полиморфизм rs3759129 в гене *AQP5*. Нет литературных данных о том, что полиморфизмы в генах, кодирующих аквапорины, ассоциированы с когнитивными способностями, так как данные белки представляют собой мембранные водные каналы, которые обеспечивают пассивный перенос воды через липидный бислой, что оказывает чрезвычайно значимое влияние на секрецию слюны [10]. Сайт однонуклеотидной замены -1364 А/С в промоторе гена аквапорина-5 (*AQP5*) определяет уровень экспрессии *AQP5*. При генотипе *AQP5* А/А экспрессия выше, чем при альтернативных генотипах [11]. Влияние данного генетического полиморфизма на когнитивные функции показано нами впервые.

Примечательно, что не было обнаружено никакой взаимосвязи между успешностью освоения нейроинтерфейсов и полиморфизмами в гене *NFE2L2*. Данный ген кодирует транскрипционный фактор, который отвечает за широкий спектр функций в головном мозге, регулируя процессы митофагии, митохондриального биогенеза, антиоксидантной защиты [12]. По этой причине данный белок играет значительную роль при таких нейродегенеративных заболеваниях, как болезнь Альцгеймера [13] и болезнь Паркинсона [14],

но мы не выявили его влияния на когнитивные способности здоровых субъектов. Кроме того, не было выявлено взаимосвязи для полиморфизма rs6313 гена *HTR2A*. Хотя данный полиморфизм в значительной степени влияет на эмоциональность людей [15, 16], что связано с их когнитивными способностями [17].

**Заключение.** Методами многомерной разведочной статистики проведен анализ взаимосвязи показателей работы с дыхательными, миографическими и нейрокомпьютерными интерфейсами однонуклеотидных полиморфизмов генов *BDNF*, *ТОММ40*, *АРОЕ*, *AQP5*. Показано, что в полученном многомерном (до 14 осей) пространстве переменные, отражающие успешность освоения миографических и дыхательных интерфейсов, тесно соседствуют с переменными, отражающими неуспешность освоения интерфейсов «мозг – компьютер». При этом переоценка субъективного времени, затраченного на выполнение задания, характерна для пользователей, не достигших успеха в применении. Таким образом, можно сделать вывод, что данные процессы находятся в тесной зависимости от факторов созревания и дифференциации нейронов, транспортеров питательных веществ через митохондриальную мембрану, от уровня аполипотеинов и от мембранных водных каналов, но механизм данной взаимосвязи нуждается в дальнейшем изучении.

*Работа выполнена при поддержке РФФИ офи-м 17-29-02505.*

**Конфликт интересов.** Авторы заявляют об отсутствии конфликта интересов.

### Литература

1. Avgan N., Sutherland H.G., Spriggins L.K. BDNF Variants May Modulate Long-Term Visual Memory Performance in a Healthy Cohort. *Int. J. Mol. Sci.* 2017; 18 (3): E655. DOI: 10.3390/ijms18030655.
2. McHughen S.A., Rodriguez P.F., Kleim J.A. BDNF val66met polymorphism influences motor system function in the human brain. *Cereb. Cortex.* 2010; 20 (5): 1254–1262. DOI: 10.1093/cercor/bhp189.
3. McAllister T.W., Tyler A.L., Flashman L.A. Polymorphisms in the brain-derived neurotrophic factor gene influence memory and processing speed one month after brain injury. *J. Neurotrauma.* 2012; 29 (6): 1111–1118. DOI: 10.1089/neu.2011.1930.
4. Lim Y.Y., Villemagne V.L., Laws S.M. AIBL Research Group, Effect of BDNF Val66Met on memory decline and hippocampal atrophy in prodromal Alzheimer's disease: a preliminary study. *PLoS One.* 2014; 9 (1): e86498. DOI: 10.1371/journal.pone.0086498.
5. Ismail M., Qureshi S.A. Molecular nature of T-cell receptors. *J. Pak. Med. Assoc.* 1991; 41 (8): 202–204.



6. *Weinstock-Guttman B., Benedict R.H., Tamaño-Blanco M.* The rs2030324 SNP of brain-derived neurotrophic factor (BDNF) is associated with visual cognitive processing in multiple sclerosis. *Pathophysiology*. 2011; 18 (1): 43–52. DOI: 10.1016/j.pathophys.2010.04.005.
7. *Kulminski A.M., Huang J., Wang J.* Apolipoprotein E region molecular signatures of Alzheimer's disease. *Aging Cell*. 2018; 17 (4): e12779. DOI: 10.1111/ace1.12779.
8. *Rubinsztein D.C., Easton D.F.* Apolipoprotein E genetic variation and Alzheimer's disease. A meta-analysis. *Dement. Geriatr. Cogn. Disord.* 1999; 10 (3): 199–209. DOI: 10.1159/000017120.
9. *Davies G., Armstrong N., Bis J.C.* Genetic contributions to variation in general cognitive function: a meta-analysis of genome-wide association studies in the CHARGE consortium (N=53949). *Mol. Psychiatry*. 2015; 20 (2): 183–192. DOI: 10.1038/mp.2014.188.
10. *Matsuzaki T., Susa T., Shimizu K.* Function of the membrane water channel aquaporin-5 in the salivary gland. *Acta Histochem. Cytochem.* 2012; 45 (5): 251–259. DOI: 10.1267/ahc.12018.
11. *Rump K., Unterberg M., Bergmann L.* AQP5-1364A/C polymorphism and the AQP5 expression influence sepsis survival and immune cell migration: a prospective laboratory and patient study. *J. Transl. Med.* 2016; 14 (1): 321. DOI: 10.1186/s12967-016-1079-2.
12. *Dinkova-Kostova A.T., Abramov A.Y.* The emerging role of Nrf2 in mitochondrial function. *Free Radic. Biol. Med.* 2015; 88 (Pt. B): 179–188. DOI: 10.1016/j.freeradbiomed.2015.04.036.
13. *Bahn G., Jo D.G.* Therapeutic Approaches to Alzheimer's Disease Through Modulation of NRF2. *Neuromolecular Med.* 2019; 21 (1): 1–11. DOI: 10.1007/s12017-018-08523-5.
14. *Gureev A.P., Popov V.N.* Nrf2/ARE Pathway as a Therapeutic Target for the Treatment of Parkinson Diseases. *Neurochem. Res.* 2019; 44 (10): 2273–2279. DOI: 10.1007/s11064-018-02711-2.
15. *Racine S.E., Culbert K.M., Larson C.L.* The possible influence of impulsivity and dietary restraint on associations between serotonin genes and binge eating. *J. Psychiatr. Res.* 2009; 43 (16): 1278–1286. DOI: 10.1016/j.jpsychires.2009.05.002.
16. *Jakubczyk A., Wrzosek M., Lukaszkiwicz J.* The CC genotype in HTR2A T102C polymorphism is associated with behavioral impulsivity in alcohol-dependent patients. *J. Psychiatr. Res.* 2012; 46 (1): 44–49. DOI: 10.1016/j.jpsychires.2011.09.001.
17. *Gong P., Li J., Wang J., Lei X.* Variations in 5-HT2A influence spatial cognitive abilities and working memory. *Can. J. Neurol. Sci.* 2011; 38 (2): 303–308. DOI: 10.1017/s0317167100011513.

Поступила в редакцию 09.09.2020; принята 13.11.2020.

#### Авторский коллектив

**Туровский Ярослав Александрович** – доктор технических наук, доцент, кандидат медицинских наук, заведующий лабораторией медицинской кибернетики факультета компьютерных наук, ФГБОУ ВО «Воронежский государственный университет». 394018, Россия, г. Воронеж, Университетская площадь, 1; старший научный сотрудник лаборатории № 38, ФГБУН Институт проблем управления им. В.А. Трапезникова Российской академии наук. 117997, Россия, г. Москва, ул. Профсоюзная, 65; e-mail: yaroslav\_turovsk@mail.ru, ORCID ID: <https://orcid.org/0000-0002-5290-885X>.

**Гуреев Артем Петрович** – ассистент кафедры генетики, цитологии и биоинженерии медико-биологического факультета, ФГБОУ ВО «Воронежский государственный университет». 394018, Россия, г. Воронеж, Университетская площадь, 1; младший научный сотрудник лаборатории метагеномики и пищевых биотехнологий, ФГБОУ ВО «Воронежский государственный университет инженерных технологий». 394036, Россия, г. Воронеж, пр-т Революции, 19; e-mail: gureev@bio.vsu.ru, ORCID ID: <https://orcid.org/0000-0003-3562-532>.

**Виткалова Инна Юрьевна** – аспирант кафедры биохимии и биотехнологии, ФГБОУ ВО «Воронежский государственный университет инженерных технологий». 394036, Россия, г. Воронеж, пр-т Революции, 19; младший научный сотрудник кафедры биохимии и физиологии клетки, ФГБОУ ВО «Воронежский государственный университет». 394018, Россия, г. Воронеж, Университетская площадь, 1; e-mail: vitkalovai@inbox.ru; ORCID ID: <https://orcid.org/0000-0002-5881-0845>.

**Чумаченко Анастасия Геннадьевна** – старший научный сотрудник лаборатории молекулярных механизмов критических состояний Научно-исследовательского института общей реаниматологии им. В.А. Неговского, ФГБНУ «Федеральный научно-клинический центр реаниматологии и реабилитации». 107031, Россия, г. Москва, ул. Петровка, 25, с. 2; e-mail: a\_chumachenko@mail.ru, ORCID ID: <https://orcid.org/0000-0001-6279-284>.

**Попов Василий Николаевич** – доктор биологических наук, профессор, заведующий кафедрой генетики, цитологии и биоинженерии, ФГБОУ ВО «Воронежский государственный университет». 394018, Россия, г. Воронеж, Университетская площадь, 1; ректор, ФГБОУ ВО «Воронежский государственный университет инженерных технологий». 394036, Россия, г. Воронеж, пр-т Революции, 19; e-mail: pvn@bio.vsu.ru, ORCID ID: <https://orcid.org/0000-0003-1294-868>.

#### Образец цитирования

Туровский Я.А., Гуреев А.П., Виткалова И.Ю., Чумаченко А.Г., Попов В.Н. Взаимосвязь полиморфизмов генов *BDNF*, *tomm40*, *APOE*, *AQP5* с эффективностью освоения перспективных интерфейсов «человек – компьютер». Ульяновский медико-биологический журнал. 2020; 4: 110–121. DOI: 10.34014/2227-1848-2020-4-110-121.

## CORRELATION OF BDNF, TOMM40, APOE, AQP5 GENE POLYMORPHISMS AND EFFICACY OF HUMAN - COMPUTER INTERFACES

Ya.A. Turovskiy<sup>1,2</sup>, A.P. Gureev<sup>1,4</sup>, I.Yu. Vitkalova<sup>1,4</sup>,  
A.G. Chumachenko<sup>3</sup>, V.N. Popov<sup>1,4</sup>

<sup>1</sup> Voronezh State University, Voronezh, Russia;

<sup>2</sup> V.A. Trapeznikov Institute of Control Sciences, Russian Academy of Sciences, Moscow, Russia;

<sup>3</sup> Federal Research and Clinical Center of Intensive Care Medicine and Rehabilitology, Moscow, Russia;

<sup>4</sup> Voronezh State University of Engineering Technologies, Voronezh, Russia

*The aim of this paper is to assess the correlation of BDNF (brain derived neurotrophic factor), TOMM40 (translocase of outer mitochondrial membrane 40), APOE (apolipoprotein E), AQP5 (aquaporin 5), NFE2L2 (nuclear factor, erythroid 2 like 2), HTR2A (5-hydroxytryptamine receptor 2A), TPH2 gene polymorphisms and the efficacy of human-computer interfaces.*

*Materials and Methods. The authors applied IT methods, namely, human-computer interfaces, and molecular genetic techniques. The following human-computer interfaces were used: brain-computer interface (BCI), electromyographic interface (EI) and respiratory interface (RI). The accuracy of all interfaces was determined by the number of correctly selected by the trial subject blocks containing the required symbol. The molecular and genetic method was based on genotyping using PCP-RFLP analysis. Statistical processing of the results was carried out.*

*Results. It is shown that in the obtained multidimensional (up to 14 axes) space the variables reflecting the successfulness of myographic and respiratory interfaces closely correlate with the variables reflecting the failure of "brain-computer" interfaces. Moreover, the overestimation of the subjective time spent on the task is typical for failures.*

*Conclusion. Thus, the processes under consideration are closely dependent on maturation and differentiation of neurons, on nutrient transport through mitochondrial membrane, on apolipoprotein level, and on membrane water channels. However, the mechanism of such a correlation needs further research.*

**Keywords:** genotyping, polymorphisms, neurocomputer interfaces, BDNF, TOMM40, APOE, AQP5.

*This study was supported by the Russian Foundation for Basic Research (grant oqu-m 17-29-02505).*

**Conflict of interest.** The authors declare no conflict of interest.

#### References

1. Avgan N., Sutherland H.G., Spriggins L.K. BDNF Variants May Modulate Long-Term Visual Memory Performance in a Healthy Cohort. *Int. J. Mol. Sci.* 2017; 18 (3): E655. DOI: 10.3390/ijms18030655.
2. McHughen S.A., Rodriguez P.F., Kleim J.A. BDNF val66met polymorphism influences motor system function in the human brain. *Cereb. Cortex.* 2010; 20 (5): 1254–1262. DOI: 10.1093/cercor/bhp189.

3. McAllister T.W., Tyler A.L., Flashman L.A. Polymorphisms in the brain-derived neurotrophic factor gene influence memory and processing speed one month after brain injury. *J. Neurotrauma*. 2012; 29 (6): 1111–1118. DOI: 10.1089/neu.2011.1930.
4. Lim Y.Y., Villemagne V.L., Laws S.M. AIBL Research Group, Effect of BDNF Val66Met on memory decline and hippocampal atrophy in prodromal Alzheimer's disease: a preliminary study. *PLoS One*. 2014; 9 (1): e86498. DOI: 10.1371/journal.pone.0086498.
5. Ismail M., Qureshi S.A. Molecular nature of T-cell receptors. *J. Pak. Med. Assoc.* 1991; 41 (8): 202–204.
6. Weinstock-Guttman B., Benedict R.H., Tamaño-Blanco M. The rs2030324 SNP of brain-derived neurotrophic factor (BDNF) is associated with visual cognitive processing in multiple sclerosis. *Pathophysiology*. 2011; 18 (1): 43–52. DOI: 10.1016/j.pathophys.2010.04.005
7. Kulminski A.M., Huang J., Wang J. Apolipoprotein E region molecular signatures of Alzheimer's disease. *Aging Cell*. 2018; 17 (4): e12779. DOI: 10.1111/ace1.12779.
8. Rubinsztein D.C., Easton D.F. Apolipoprotein E genetic variation and Alzheimer's disease. A meta-analysis. *Dement. Geriatr. Cogn. Disord.* 1999; 10 (3): 199–209. DOI: 10.1159/000017120.
9. Davies G., Armstrong N., Bis J.C. Genetic contributions to variation in general cognitive function: a meta-analysis of genome-wide association studies in the CHARGE consortium (N=53949). *Mol. Psychiatry*. 2015; 20 (2): 183–192. DOI: 10.1038/mp.2014.188.
10. Matsuzaki T., Susa T., Shimizu K. Function of the membrane water channel aquaporin-5 in the salivary gland. *Acta Histochem. Cytochem.* 2012; 45 (5): 251–259. DOI: 10.1267/ahc.12018.
11. Rump K., Unterberg M., Bergmann L. AQP5-1364A/C polymorphism and the AQP5 expression influence sepsis survival and immune cell migration: a prospective laboratory and patient study. *J. Transl. Med.* 2016; 14 (1): 321. DOI: 10.1186/s12967-016-1079-2.
12. Dinkova-Kostova A.T., Abramov A.Y. The emerging role of Nrf2 in mitochondrial function. *Free Radic. Biol. Med.* 2015; 88 (Pt. B): 179–188. DOI: 10.1016/j.freeradbiomed.2015.04.036.
13. Bahn G., Jo D.G. Therapeutic Approaches to Alzheimer's Disease Through Modulation of NRF2. *Neuromolecular Med.* 2019; 21 (1): 1–11. DOI: 10.1007/s12017-018-08523-5.
14. Gureev A.P., Popov V.N. Nrf2/ARE Pathway as a Therapeutic Target for the Treatment of Parkinson Diseases. *Neurochem. Res.* 2019; 44 (10): 2273–2279. DOI: 10.1007/s11064-018-02711-2.
15. Racine S.E., Culbert K.M., Larson C.L. The possible influence of impulsivity and dietary restraint on associations between serotonin genes and binge eating. *J. Psychiatr. Res.* 2009; 43 (16): 1278–1286. DOI: 10.1016/j.jpsychires.2009.05.002.
16. Jakubczyk A., Wrzosek M., Lukaszewicz J. The CC genotype in HTR2A T102C polymorphism is associated with behavioral impulsivity in alcohol-dependent patients. *J. Psychiatr. Res.* 2012; 46 (1): 44–49. DOI: 10.1016/j.jpsychires.2011.09.001.
17. Gong P., Li J., Wang J., Lei X. Variations in 5-HT2A influence spatial cognitive abilities and working memory. *Can. J. Neurol. Sci.* 2011; 38 (2): 303–308. DOI: 10.1017/s0317167100011513.

Received 09 September 2020; accepted 13 November 2020.

### Information about the authors

**Turovskiy Yaroslav Aleksandrovich**, Doctor of Technical Sciences, Associate Professor, Candidate of Sciences (Medicine), Head of the Laboratory of Medical Cybernetics, Department of Computer Sciences, Voronezh State University. 394018, Russia, Voronezh, Universitetskaya Square, 1; Senior Researcher, Laboratory No. 38, V.A. Trapeznikov Institute of Control Sciences, Russian Academy of Sciences. 117997, Russia, Moscow, Profsoyuznaya St., 65; e-mail: yaroslav\_turovsk@mail.ru, ORCID ID: <https://orcid.org/0000-0002-5290-885X>.

**Gureev Artem Petrovich**, Teaching Assistant, Chair of Genetics, Cytology and Bioengineering, Department of Medicine and Biology, Voronezh State University. 394018, Russia, Voronezh, Universitetskaya Square, 1; Junior Researcher, Laboratory of Metagenomics and Food Biotechnology, Voronezh State University of Engineering Technologies. 394036, Russia, Voronezh, Revolution Ave., 19; e-mail: gureev@bio.vsu.ru, ORCID ID: <https://orcid.org/0000-0003-3562-532>.

**Vitkalova Inna Yur'evna**, Post-Graduate Student, Chair of Biochemistry and Biotechnology, Voronezh State University of Engineering Technologies. 394036, Russia, Voronezh, Revolyutsii Ave., 19; Junior Researcher, Chair of Biochemistry and Cell Physiology, Voronezh State University. 394018, Russia, Voronezh, Universitetskaya Square, 1; e-mail: vitkalovai@inbox.ru; ORCID ID: <https://orcid.org/0000-0002-5881-0845>.

**Chumachenko Anastasiya Gennad'evna**, Senior Researcher, Laboratory of Molecular Mechanisms of Critical States, V.A. Negovsky Research Institute of General Reanimatology, Federal Research and Clinical Center of Intensive Care Medicine and Rehabilitology. 107031, Russia, Moscow, Petrovka St., 25, Building 2; e-mail: a\_chumachenko@mail.ru, ORCID ID: <https://orcid.org/0000-0001-6279-284>.

**Popov Vasily Nikolaevich**, Doctor of Sciences (Biology), Professor, Head of the Chair of Genetics, Cytology and Bioengineering, Voronezh State University. 394018, Russia, Voronezh, Universitetskaya Square, 1; Rector, Voronezh State University of Engineering Technologies. 394036, Russia, Voronezh, Revolyutsii Ave., 19; e-mail: pvn@bio.vsu.ru, ORCID ID: <https://orcid.org/0000-0003-1294-868>.

#### **For citation**

Turovskiy Ya.A., Gureev A.P., Vitkalova I.Yu., Chumachenko A.G., Popov V.N. Vzaimosvyaz' polimorfizmov genov BDNF, tomm40, APOE, AQP5 s effektivnost'yu osvoeniya perspektivnykh interfeysov «chelovek-komp'yuter» [Correlation of BDNF, tomm40, APOE, AQP5 gene polymorphisms and efficacy of human-computer interfaces]. *Ulyanovskiy mediko-biologicheskii zhurnal*. 2020; 4: 110–121. DOI: 10.34014/2227-1848-2020-4-110-121 (in Russian).