

VAL66MET ПОЛИМОРФИЗМ ГЕНА *BDNF* И ИНТЕЛЛЕКТУАЛЬНАЯ НАСЫЩЕННОСТЬ СРЕДЫ ПРОФЕССИОНАЛЬНОЙ ДЕЯТЕЛЬНОСТИ: АССОЦИАЦИИ СО СКОРОСТНЫМИ ХАРАКТЕРИСТИКАМИ КОГНИТИВНОЙ ДЕЯТЕЛЬНОСТИ ПРИ СТАРЕНИИ

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

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

²Новосибирский государственный университет, Новосибирск, Россия

*E-mail: volfnv@neuronm.ru

**E-mail: privodnovaeu@neuronm.ru

Поступила в редакцию 27.05.2024 г.

После доработки 10.07.2024 г.

Принята к публикации 16.07.2024 г.

Высокая гетерогенность когнитивного старения объясняется влиянием как генетических, так и средовых факторов. Показано, что повышение когнитивного резерва препятствует развитию обусловленных старением когнитивных нарушений. Внешними факторами формирования когнитивного резерва считаются уровень образования и профессиональной деятельности. *BDNF* (*brain-derived neurotrophic factor*) – нейротропный фактор, вовлеченный в процессы пластичности зрелого мозга. Полиморфизм (*Val66Met*) гена *BDNF* связан с различной экспрессией *BDNF*, что предполагает его потенциальную роль в отношении результативности когнитивного тренинга. Ассоциации между *Val66Met* полиморфизмом и эффективностью ментальной тренировки, обусловленного интеллектуальной насыщенностью среды профессиональной деятельности на протяжении всей взрослой жизни (в данном исследовании сравнение ученых – НД, и людей, не связанных с профессиональной научной деятельностью, – ННД) остаются неизученными. Задачей исследования было оценить модулирующее влияние этих факторов в отношении обусловленных старением изменений процессов внимания и образной креативности в моделях, позволяющих рассмотреть как эффективность, так и скоростные аспекты деятельности. В исследовании приняли участие 257 здоровых европеоидов молодого и 162 пожилого возраста, относящихся к группам НД и ННД. Показано, что *Val66Met* полиморфизм гена *BDNF* ассоциирован с влиянием уровня профессиональной деятельности на эффективность когнитивных функций только у пожилых испытуемых. При более высокой интеллектуальной активности (НД) у *Val/Val*, но не у *Val/Met* носителей наблюдаются меньшие значения среднего времени реакции в *ANT* (*Attention network test*) и более высокие значения беглости при тестировании образной креативности по сравнению с аналогичными показателями пожилых испытуемых в группе ННД. Полученные результаты свидетельствуют о большей пластичности когнитивных функций у носителей *Val/Val* генотипа и могут быть использованы для прогноза и разработки методов дифференцированной коррекции возрастного когнитивного снижения.

Ключевые слова: *BDNF*, *Val66Met* полиморфизм, когнитивный тренинг, *Attention network test*, образная креативность, старение.

DOI: 10.31857/S0131164624050026, **EDN:** AOQDIL

Высокая гетерогенность когнитивного старения объясняется влиянием как генетических, так и средовых факторов [1, 2]. Показано, что повышение когнитивного резерва препятствует развитию обусловленных старением ментальных нарушений [3]. Внешними факторами формирования когнитивного резерва считаются образование и уровень профессиональной деятельности [4, 5].

BDNF (*brain-derived neurotrophic factor*), нейротрофический фактор, высвобождение которого зависит от активности нейронов, влияет на процессы нейропластичности, такие как нейрогенез, синаптогенез, ветвление дендритов и реорганизация нейронных сетей. Полиморфизм (*Val66Met*) в гене *BDNF* связан с различной экспрессией *BDNF*, что предполагает его потенциальную роль

в отношении результативности когнитивного тренинга. Данные об ассоциации *Val66Met* с величиной когнитивного резерва малочисленны и в основном касаются влияния *Val66Met* на изменения резерва, вызванные участием уже пожилых испытуемых в тренинговых программах [6, 7].

Ассоциации между *Val66Met* полиморфизмом и эффективностью ментального тренинга, обусловленного интеллектуальной насыщенностью среды профессиональной (в настоящем исследовании — научной) деятельности на протяжении всей взрослой жизни, остаются неизученными. Актуальность таких исследований обусловлена как старением населения в развитых странах, так и все большим распространением видов профессиональной деятельности, требующих непрерывного обучения. В настоящем исследовании были рассмотрены взаимосвязи между полиморфизмом *Val66Met* гена *BDNF* и когнитивным тренингом в отношении обусловленных старением изменений процессов внимания и образной креативности в моделях, позволяющих оценить как эффективность, так и скоростные аспекты деятельности.

Исходя из результатов наших предыдущих исследований, показавших, что генетические различия в поведенческих фенотипах в наибольшей степени проявляются на фоне обусловленного старением снижения когнитивных резервов [8, 9], можно предположить более вероятное выявление связанных полиморфизмом *Val66Met* гена *BDNF* и тренингом различий в группе пожилых испытуемых.

МЕТОДИКА

В исследовании принимали участие здоровые мужчины и женщины молодого (257 чел., средний возраст 21.65, 130 ученых) и старшего возраста (162 чел., средний возраст 64.37, 70 ученых). Выборку составили студенты, аспиранты, технический, административный и научный персонал новосибирских университетов и научно-исследовательских институтов Сибирского отделения РАН (ученые — НД — и люди, не связанные с профессиональной научной деятельностью — ННД). Все испытуемые на момент исследования учились или работали полный рабочий день. Критериями исключения были психические, неврологические и серьезные соматические заболевания (онкология, болезни сердца и диабет), черепно-мозговая травма в анамнезе, злоупотребление алкоголем или наркотиками, текущее лечение психотропными препаратами.

Тестирование внимания. Для определения характеристик различных форм внимания (бдительности, ориентационного внимания и исполнительного контроля) использовали *ANT (Attention network test)* [10].

Целевой стимул представлял собой горизонтальную последовательность из 5 линий, центральная линия всегда была стрелкой, а фланговые стимулы могли быть представлены стрелками, сонаправленными центральной (конгруэнтные) или имеющими противоположное направление (неконгруэнтные), и мог предъявляться над или под центральным крестиком фиксации взгляда. Испытуемый должен был идентифицировать направление центральной стрелки (вправо или влево) путем нажатия на соответствующую клавишу клавиатуры. Для дифференциации разных форм внимания в эксперименте были использованы предупреждающие сигналы. Каждому предъявлению стимула предшествовало предъявление центрального крестика фиксации взгляда на (400–1600 мс), затем на 100 мс предъявляли предупреждающий сигнал, за которым следовало предъявление целевого стимула.

Эффективность различных систем внимания определяется на основании изменений времени реакции (ВР), вызываемых предъявлением настоящего (alerting) или пространственных предупреждающих сигналов (подсказок), а также конгруэнтных и неконгруэнтных фланговых стимулов.

Эффективность системы бдительности оценивали по результату вычитания ВР реакции при наличии двойного (указывающего верхнее и нижнее положения целевого стимула) предупреждающего сигнала из среднего ВР при его отсутствии. Эффект ориентационного внимания вычисляли путем вычитания среднего ВР при одиночном пространственном предупреждающем сигнале (указывающем на место предъявления целевого стимула) из среднего ВР при центральном предупреждающем сигнале. Исполнительный контроль определяли вычитанием среднего ВР на конгруэнтные стимулы из среднего ВР на неконгруэнтные стимулы.

Вычисление показателей для всех ситуаций предъявления стимулов производили на основе специально разработанной компьютерной программы (Сулов А.П., авт. свид. 2012617379). Для получения среднего ВР производили усреднение ВР на нейтральные, конгруэнтные и неконгруэнтные стимулы.

Тестирование образной креативности. Использовали модифицированный тест Торренса “Незаконченные фигуры”. На основе предъявленного на экране фрагмента испытуемый должен был создать законченный образ. Экспериментальная проба начиналась с 5-секундного предъявления точки фиксации взгляда в центре монитора. Затем в центре экрана предъявляли незаконченную фигуру на 15 с. Затем на экране на 10 с появлялось слово “Ответ”, что было сигналом для нажатия на клавишу и сообщения названия придуманного образа. Если участник решал задачу раньше, он мог

индуцировать появление слова “Ответ” с помощью нажатия клавиши. Далее начиналась следующая проба. Время между пробами 10 с. По окончании эксперимента испытуемые рисовали на бланках с изображением предьявлявшихся фигур все названные ими образы.

Показателями эффективности деятельности служили оригинальность и беглость, определяемая по количеству придуманных образов. Оригинальность образов рассчитывали в баллах как $1/(N + 1)$, где N – число аналогичных образов в компьютеризированной базе данных, составленной на основе тестирования 342 испытуемых обоего пола.

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.* [11].

В работе использовали четыре праймера для амплификации локуса *BDNF*, содержащего полиморфизм *rs6265* (номер в базе *Genebank*: AB038670). Первый набор праймеров (P1 и P2) амплифицирует область 401 п.н., содержащую интересующий *SNP*, тогда как второй набор (P3 и P4) праймеров является аллель-специфичным и учитывает замену $G \rightarrow A$ (таблица с используемыми праймерами приведена в наших предыдущих работах, например [9]). 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.

Статистическая обработка результатов. Учитывая редкую встречаемость генотипа *Met/Met* и противоречивость мнений о правомочности объединения гетерозигот и носителей *Met/Met* [12], 9 испытуемых с генотипом *Met/Met* были исключены из рассмотрения. Обработку экспериментальных данных производили с использованием дисперсионного анализа *ANOVA* на базе *STATISTICA* 8. Межгрупповые факторы включали ГЕНОТИП (*Val/Val* и *Val/Met*), ВОЗРАСТ (младшая и старшая возрастные группы) и ХАРАКТЕР ДЕЯТЕЛЬНОСТИ (НД и ННД). Последующий анализ значимых взаимодействий проводили с помощью плановых сравнений и критерия Фишера. При статистическом анализе данных, распределение которых значительно отличалось от нормального, использовали непараметрический тест Крускала–Уоллиса с последующим выявлением значимых эффектов методом парных сравнений.

РЕЗУЛЬТАТЫ ИССЛЕДОВАНИЯ

Распределение *Val/Val*, *Val/Met*, *Met/Met* генотипов не отличалось от соотношения Харди–Вайнберга для всех рассматриваемых групп испытуемых ($p > 0.23$).

Исследование внимания в тесте ANT. Анализ каждой из трех форм внимания в тесте *ANT* проводили с помощью *ANOVA* с выделением независимых факторов — ГЕНОТИП, ВОЗРАСТ и ХАРАКТЕР ДЕЯТЕЛЬНОСТИ. Ни для одной из форм внимания не выявлены значимость полиморфизма *Val66Met* или его взаимодействий с другими факторами.

Для показателя бдительности не выявлено значимых факторов и взаимодействий. Для показателя ориентационного внимания выявлена значимость фактора ВОЗРАСТ ($F(1, 402) = 7.071$, $p = 0.007$). При старении наблюдалось увеличение показателя ориентационного внимания. При анализе исполнительного контроля обнаружена значимость фактора ХАРАКТЕР ДЕЯТЕЛЬНОСТИ ($F(1, 402) = 17.445$, $p = 0.000$), свидетельствующая о снижении времени селекции правильного ответа в группе НД по сравнению с ННД.

При тестировании среднего ВР для теста *ANT* обнаружено взаимодействие всех рассматриваемых факторов — ГЕНОТИП \times ВОЗРАСТ \times ХАРАКТЕР ДЕЯТЕЛЬНОСТИ ($F(1, 402) = 4.141$, $p = 0.042$). У молодых испытуемых, независимо от генотипа, ВР в группе НД было меньше, чем в ННД. У пожилых испытуемых среди носителей генотипа *Val/Val* более короткое ВР было у группы НД, тогда как при генотипе *Val/Met* ВР было меньше у группы ННД. При этом у носителей *Val/Val* генотипа различия между пожилыми НД и ННД достигали уровня достоверности ($p = 0.038$) при отсутствии соответствующих межгрупповых различий и носителей гетерозиготного генотипа ($p = 0.138$, рис. 1). Также в старшей возрастной группе ННД, в противоположность НД, показатели гетерозиготного генотипа демонстрировали более низкие значения ВР по сравнению с *Val/Val* ($F(1, 402) = 3.862$, $p = 0.050$).

Исследование образной креативности. При анализе оригинальности решений значимым было взаимодействие факторов ВОЗРАСТ \times ХАРАКТЕР ДЕЯТЕЛЬНОСТИ ($F(1, 396) = 7.350$, $p = 0.006$). В группе НД не наблюдалось достоверного различия средних значений оригинальности между молодыми и пожилыми испытуемыми. В группе ННД показатели оригинальности в младшей группе были значительно выше, чем в старшей возрастной группе ($p < 0.001$).

Поскольку для количества решений распределение отличалось от нормального, для статистического анализа был использован критерий Крускала–Уоллиса. Сравнение групп как с генотипом *Val/Val* ($H(3, N = 281) = 23.827$, $p = 0.000$), так и

Val/Met ($H(3, N = 123) = 14.331, p = 0.003$) выявило межгрупповые различия.

Последующие межгрупповые сравнения показали, что только в группе НД у носителей *Val/Val* генотипа отсутствует возрастное снижение беглости, наблюдаемое у ННД ($H(1, N = 150) = 11,543, p = 0.001$). Тогда как у *Met*-носителей возрастное снижение количества решений выявлено как в НД, так и в ННД группах. Таким образом, показатель беглости у пожилых НД с генотипом *Val/Val* достоверно ($H(1, N = 100) = 12.435, p = 0.000$) выше, чем в группе ННД при отсутствии различий между НД и ННД у пожилых *Met*-носителей (рис. 2).

ОБСУЖДЕНИЕ РЕЗУЛЬТАТОВ

Обнаружено, что совместное влияние всех рассмотренных факторов (ГЕНОТИП × ВОЗРАСТ × ХАРАКТЕР ДЕЯТЕЛЬНОСТИ) проявляется в отношении двух показателей, связанных со скоростными аспектами деятельности, таких как среднее ВР в тесте *ANT* и беглость при тестировании образной креативности. При отсутствии взаимодействия факторов ГЕНОТИП × ХАРАКТЕР ДЕЯТЕЛЬНОСТИ у молодых испытуемых, у пожилых *Val*-гомозигот, но не у носителей *Met*-аллеля, наблюдается положительное влияние обусловленного средой интеллектуального тренинга в отношении скоростных аспектов деятельности. Полученные результаты согласуются с данными о большей пластичности когнитивных функций у носителей *Val/Val* генотипа. Так, показано, что у пожилых людей когнитивный резерв, оцениваемый по уровню

образования, профессиональной подготовки и вовлеченности в интеллектуальные занятия в свободное время, положительно ассоциирован с успешностью исполнительных функций у *Val*-гомозигот, при отсутствии эффекта у *Met*-носителей [6]. Эти наблюдения согласуются с данными о том, что у пожилых женщин когнитивный тренинг приводит к улучшению памяти и скорости обработки информации параллельно с увеличением уровня *BDNF* в плазме [13]. В свою очередь и зависимое от физической тренировки улучшение исполнительных функций наблюдается только у *Val/Val* гомозигот [14]. При исследовании влияния физических упражнений на процесс регенерации поврежденных нервов и оптогенетической стимуляции на рост аксонов в культуре ткани положительный эффект тренинга также выявлен только у носителей *Val/Val* генотипа [15].

Однако следует отметить, что описанные положительные эффекты совместного влияния *Val/Val* генотипа и когнитивного резерва выявлены в отношении исполнительных функций, тогда как в отношении вербальных процессов положительный эффект интенсивности университетского обучения в пожилом возрасте отмечен у носителей *Met*-аллеля. Авторы объясняют это особенностями влияния полиморфизма на нейросети, связанные с обработкой речевой информации [16]. Таким образом, полиморфизм *Val66Met*, по-видимому, специфически модулирует разные когнитивные функции здоровых пожилых испытуемых через сложные взаимодействия генотипов и окружающей среды.

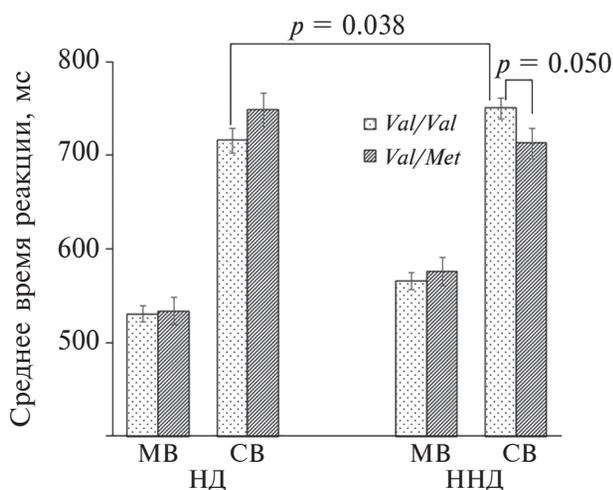


Рис. 1. Различия во времени реакции (ВР) между НД и ННД в группах *Val/Val* у испытуемых старшего возраста.

НД – ученые, ННД – люди, не связанные с профессиональной научной деятельностью. Вертикальные отрезки обозначают ошибки среднего значения.

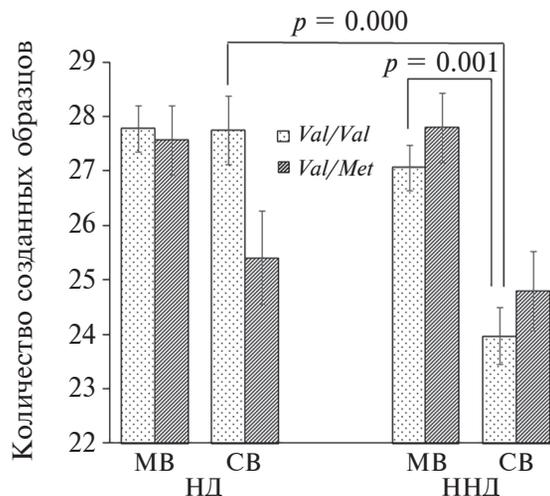


Рис. 2. Различия в количестве созданных образов между НД и ННД с *Val/Val* генотипом у испытуемых старшего возраста, обусловлено возрастным снижением в группе ННД.

Обозначения см. рис. 1.

В то же время нами обнаружена тенденция к проявлению лучших показателей рассматриваемых в работе когнитивных функций у носителей *Met*-аллеля по сравнению с *Val*-гомозиготами в группе, не подверженной постоянному когнитивному тренингу. В связи с этим необходимо отметить, что в модельных исследованиях на мышах при отсутствии тренинга регенерация поврежденных аксонов также происходила более успешно у носителей *Met*-аллеля [15]. Выявленный эффект может быть обусловлен происходящими при старении мышечными изменениями соотношения *proBDNF* и его зрелой формы в сторону увеличения количества *proBDNF* [17]. Получены данные, свидетельствующие, что *proBDNF Val66*, в отличие от зрелой формы, способен усиливать долговременную синаптическую депрессию и ослаблять процесс долговременной потенциации, тогда как такой эффект не характерен для *proBDNF Met66* [18].

Можно предположить, что возрастное повышение соотношения *proBDNF Val66* к зрелой форме *BDNF* негативно влияет на когнитивные функции носителей *Val/Val* генотипа в условиях отсутствия стимулирующего когнитивного тренинга. В свою очередь когнитивный тренинг препятствует повышению этого соотношения, так как в большей степени увеличивает концентрацию зрелой формы *BDNF* [19].

Полученные результаты показывают дифференцированный эффект длительного когнитивного тренинга, который является протектором против возрастного снижения исполнительных функций у *BDNF Val*-гомозигот, но неэффективен у носителей *Met*-аллеля.

Проведенное исследование имеет ряд ограничений. Все участники исследования являются городскими жителями и представляют активную часть населения, вовлеченную в процесс трудовой деятельности. В этих условиях требования, обусловленные адаптацией к активной жизни в большом городе, сами по себе являются факторами дополнительного тренинга и могут приводить к сравнительному уменьшению выраженности эффекта сложности среды профессиональной деятельности. Кроме этого, статистическая значимость результатов проводилась без учета поправок на множественные сравнения. Однако сходные эффекты совместного влияния полиморфизма и тренинга получены в отношении скоростных показателей деятельности, для разных исполнительных функций (ВР в тесте *ANT* и беглости при исследовании образной креативности), что свидетельствует в пользу достоверности полученных результатов. Кроме того, полученные результаты подтверждают гипотезу исследования, предполагающую выявление различий в эффективности исполнительных функций в зависимости от совместного эффекта

полиморфизма *Val66Met* гена *BDNF* и когнитивного резерва у пожилых испытуемых

ЗАКЛЮЧЕНИЕ

В настоящем исследовании впервые показано, что при отсутствии генетических различий у молодых испытуемых *Val66Met* полиморфизм гена *BDNF* ассоциирован с модулирующим влиянием длительного когнитивного тренинга, обусловленного высокой интеллектуальной насыщенностью среды профессиональной деятельности, на эффективность когнитивных функций у здоровых пожилых испытуемых. В старшей возрастной группе при более высокой интенсивности тренинга, в группе НД, у *Val*-гомозигот, но не у *Met*-носителей, наблюдается положительный эффект в отношении скоростных аспектов деятельности — сокращение ВР в тесте *ANT* и повышение беглости при тестировании образной креативности по сравнению с аналогичными показателями пожилых испытуемых в группе ННД. Полученные результаты свидетельствуют о большей пластичности когнитивных функций у носителей *Val/Val* генотипа и могут быть использованы для прогноза и разработки методов дифференцированной коррекции возрастного когнитивного снижения.

Финансирование работы. Работа выполнена за счет средств федерального бюджета на проведение ФНИ (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.

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 Дарье Владимировне Базовкиной за проведение генетического анализа и Елене Петровне Черемисиной за помощь в сборе данных.

Вклад авторов в публикацию. Н.В. Вольф — организация экспериментального исследования, статистическая обработка и анализ результатов исследования, подготовка публикации. Е.Ю. Приводнова — участие в сборе экспериментальных данных, обсуждении полученных результатов, оформлении публикации.

СПИСОК ЛИТЕРАТУРЫ

1. Nyber L., Boraxbek C.J., Sörman D.E. et al. Biological and environmental predictors of heterogeneity in neurocognitive ageing: Evidence from Betula and other longitudinal studies // *Ageing Res. Rev.* 2020. V. 64. P. 101184.
2. Li S., Nguyen T.L., Wong E.M. et al. Genetic and environmental causes of variation in epigenetic aging across the lifespan // *Clin. Epigenetics.* 2020. V. 12. № 1. P. 158.
3. Brown D.T., Vickers J.C., Stuart K.E. et al. The BDNF Val66Met polymorphism modulates resilience of neurological functioning to brain ageing and dementia: A narrative review // *Brain Sci.* 2020. V. 10. № 4. P. 195.
4. Basu R. Education and dementia risk: Results from the aging demographics and memory Study // *Res. Aging.* 2013. V. 35. № 1. P. 7.
5. Karp A., Andel R., Parker M.G. et al. Mentally stimulating activities at work during midlife and dementia risk after age 75: follow-up study from the Kungsholmen Project // *Am. J. Geriatr. Psychiatry.* 2009. V. 17. № 3. P. 227.
6. Ward D.D., Summers M.J., Saunders N.L. et al. The BDNF Val66Met polymorphism moderates the relationship between cognitive reserve and executive function // *Transl. Psychiatry.* 2015. V. 5. № 6. P. e590.
7. Nicastri C.M., McFeeley B.M., Simon S.S. et al. BDNF mediates improvement in cognitive performance after computerized cognitive training in healthy older adults // *Alzheimers Dement.* 2022. V. 8. № 1. P. e12337.
8. Вольф Н.В., Приводнова Е.Ю., Базовкина Д.В. Полиморфизм STin2VNTR гена транспортера серотонина: ассоциации с эффективностью кратковременной памяти у молодых и пожилых испытуемых // *Журн. высш. нервн. деят. им. И.П. Павлова.* 2019. Т. 69. № 5. С. 570.
9. Вольф Н.В., Приводнова Е.Ю. Фоновая ЭЭГ-активность опосредует ассоциации между BDNF-VAL66MET-полиморфизмом и памятью при старении // *Журн. высш. нервн. деят. им. И.П. Павлова.* 2023. Т. 73. № 3. С. 398.
10. Fan J., McCandliss B.D., Sommer T. et al. Testing the efficiency and independence of attentional networks // *J. Cogn. Neurosci.* 2002. V. 14. № 3. P. 340.
11. 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.
12. Приводнова Е.Ю., Вольф Н.В. Ассоциация полиморфизма Val66Met гена нейротрофического фактора головного мозга (BDNF) с индивидуальной пиковой частотой и мощностью альфа-ритма ЭЭГ у взрослых испытуемых // *Физиология человека.* 2023. Т. 49. № 4. С. 41.
13. Damirchi A., Hosseini F., Babaei P. Mental training enhances cognitive function and BDNF more than either physical or combined training in elderly women with MCI: a small-scale study // *Am. J. Alzheimers Dis. Other Demen.* 2018. V. 33. № 1. P. 20.
14. Thibeau S., McFall G.P., Wiebe S.A. et al. Genetic factors moderate everyday physical activity effects on executive functions in aging: Evidence from the Victoria Longitudinal Study. *Neuropsychology.* 2016. V. 30. № 1. P. 6.
15. McGregor C.E., Irwin A.M., English A.W. The Val66Met BDNF polymorphism and peripheral nerve injury: enhanced regeneration in mouse met-carriers is not further improved with activity-dependent treatment // *Neurorehabil. Neural. Repair.* 2019. V. 33. № 6. P. 407.
16. Ward D.D., Summers M.J., Valenzuela M.J. et al. Associations of later-life education, the BDNF Val66Met polymorphism and cognitive change in older adults // *J. Prev. Alzheimers Dis.* 2020. V. 7. № 1. P. 37.
17. Cade S., Zhou X.F., Bobrovskaya L. An imbalance in the pro/mature bdnf ratio occurs in multiple brain regions during normal ageing in wild-type mice // *J. Mol. Neurosci.* 2023. V. 73. № 6. P. 469.
18. 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.
19. Nilsson J., Ekblom M., Moberg M., Lövdén M. The role of acute changes in mBDNF, cortisol and pro-BDNF in predicting cognitive performance in old age // *Sci. Rep.* 2023. V. 13. № 1. P. 9418.

REFERENCES

1. Nyber L., Boraxbek C.J., Sörman D.E. et al. Biological and environmental predictors of heterogeneity in neurocognitive ageing: Evidence from Betula and other longitudinal studies // *Ageing Res. Rev.* 2020. V. 64. P. 101184.
2. Li S., Nguyen T.L., Wong E.M. et al. Genetic and environmental causes of variation in epigenetic aging across the lifespan // *Clin. Epigenetics.* 2020. V. 12. № 1. P. 158.
3. Brown D.T., Vickers J.C., Stuart K.E. et al. The BDNF Val66Met polymorphism modulates resilience of neurological functioning to brain ageing and dementia: A narrative review // *Brain Sci.* 2020. V. 10. № 4. P. 195.
4. Basu R. Education and dementia risk: Results from the aging demographics and memory Study // *Res. Aging.* 2013. V. 35. № 1. P. 7.
5. Karp A., Andel R., Parker M.G. et al. Mentally stimulating activities at work during midlife and dementia risk after age 75: follow-up study from the

- Kungsholmen Project // *Am. J. Geriatr. Psychiatry*. 2009. V. 17. № 3. P. 227.
6. *Ward D.D., Summers M.J., Saunders N.L. et al.* The BDNF Val66Met polymorphism moderates the relationship between cognitive reserve and executive function // *Transl. Psychiatry*. 2015. V. 5. № 6. P. e590.
 7. *Nicastro C.M., McFeeley B.M., Simon S.S. et al.* BDNF mediates improvement in cognitive performance after computerized cognitive training in healthy older adults // *Alzheimers Dement*. 2022. V. 8. № 1. P. e12337.
 8. *Volf N.V., Privodnova E.Yu., Bazovkina D.V.* The STin2VNTR polymorphism of the serotonin transporter protein: association with the efficiency of short-term memory in young and elderly subjects // *Neurosci. Behav. Physiol*. 2020. V. 50. № 6. P. 695.
 9. *Volf N.V., Privodnova E.Yu.* Background EEG activity mediates the association between the BDNF VAL66MET polymorphism and memory during aging // *Neurosci. Behav. Physiol*. 2023. V. 53. № 8. P. 1464.
 10. *Fan J., McCandliss B.D., Sommer T. et al.* Testing the efficiency and independence of attentional networks // *J. Cogn. Neurosci*. 2002. V. 14. № 3. P. 340.
 11. *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.
 12. *Privodnova E.Y., Volf N.V.* Association of the Brain-Derived Neurotrophic Factor Gene (BDNF) Val66Met Polymorphism with Individual Alpha Peak Frequency and Alpha Power in Adults // *Human Physiology*. 2023. V. 49. № 4. P. 357.
 13. *Damirchi A., Hosseini F., Babaei P.* Mental training enhances cognitive function and BDNF more than either physical or combined training in elderly women with MCI: a small-scale study // *Am. J. Alzheimers Dis. Other Demen*. 2018. V. 33. № 1. P. 20.
 14. *Thibeau S., McFall G.P., Wiebe S.A. et al.* Genetic factors moderate everyday physical activity effects on executive functions in aging: Evidence from the Victoria Longitudinal Study. *Neuropsychology*. 2016. V. 30. № 1. P. 6.
 15. *McGregor C.E., Irwin A.M., English A.W.* The Val66Met BDNF polymorphism and peripheral nerve injury: enhanced regeneration in mouse met-carriers is not further improved with activity-dependent treatment // *Neurorehabil. Neural. Repair*. 2019. V. 33. № 6. P. 407.
 16. *Ward D.D., Summers M.J., Valenzuela M.J. et al.* Associations of later-life education, the BDNF Val66Met polymorphism and cognitive change in older adults // *J. Prev. Alzheimers Dis*. 2020. V. 7. № 1. P. 37.
 17. *Cade S., Zhou X.F., Bobrovskaya L.* An imbalance in the pro/mature bdnf ratio occurs in multiple brain regions during normal ageing in wild-type mice // *J. Mol. Neurosci*. 2023. V. 73. № 6. P. 469.
 18. *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.
 19. *Nilsson J., Ekblom M., Moberg M., Lövdén M.* The role of acute changes in mBDNF, cortisol and pro-BDNF in predicting cognitive performance in old age // *Sci. Rep*. 2023. V. 13. № 1. P. 9418.

Val66Met Polymorphism of the BDNF Gene and Work Intellectual Complexity: Associations with Speed Characteristics of Cognitive Activity in Aging

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

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

^bNovosibirsk State University, Novosibirsk, Russia

*E-mail: volfnv@neuronm.ru

**E-mail: privodnovaeu@neuronm.ru

The high heterogeneity of cognitive aging is explained by the influence of both genetic and environmental factors. It has been shown that increasing cognitive reserve prevents the development of aging-related cognitive impairment. Education and level of professional activity are considered external factors in the formation of cognitive reserve. BDNF (brain-derived neurotrophic factor) is a neurotrophic factor involved in the processes of plasticity of the mature brain. A polymorphism (Val66Met) of the BDNF gene is associated with differential expression of BDNF, suggesting its potential role in the on cognitive training outcomes. The associations between Val66Met polymorphism and the effectiveness of mental training caused by and work intellectual complexity throughout adult life (in our study, a comparison of scientists - SA and people not associated with professional scientific activities — NSA remain unstudied. The objective of the study was to assess the modulating effect of these factors in relation to aging-related changes in the processes of attention and figurative creativity in models that allow us to consider both the efficiency and speed aspects of activity. The study involved 257 healthy young and 162 elderly Caucasians belonging to the groups of SA and NSA. It has been shown that the Val66Met polymorphism of the BDNF gene is associated with the influence of the level of professional activity on the efficiency of cognitive functions only in elderly subjects. At a higher intensity of intellectual activity (SA), Val/Val, but not Val/Met carriers, showed a reduction in the average reaction time in the Attention network test and an increase in fluency when testing figurative creativity compared to similar indicators of elderly subjects in the NSA group. The results obtained indicate greater plasticity of cognitive functions in carriers of the Val/Val genotype and may be used for prediction and development of methods for differentiated correction of age-related cognitive decline.

Keywords: BDNF, Val66Met polymorphism, cognitive training, Attention network test, figurative creativity, aging.