

# НЕЙРОГЕНЕТИКА ФУНКЦИОНАЛЬНОЙ КОННЕКТИВНОСТИ МОЗГА: СОВРЕМЕННЫЕ ПОДХОДЫ К ИЗУЧЕНИЮ (ОБЗОР)

DOI: 10.17691/stm2024.16.1.07

УДК 616.831:616.89

Поступила 7.08. 2023 г.



**Е.А. Прошина**, к.б.н., научный сотрудник Центра нейрoэкономики и когнитивных исследований Института когнитивных наук<sup>1</sup>;

**Т.С. Дейнекина**, аналитик<sup>2</sup>;

**О.В. Мартынова**, к.б.н., зам. директора, зав. лабораторией высшей нервной деятельности человека<sup>3</sup>; доцент факультета биологии и биотехнологии<sup>1</sup>

<sup>1</sup>Национальный исследовательский университет «Высшая школа экономики», ул. Мясницкая, 20, Москва, 101000;

<sup>2</sup>Центр стратегического планирования и управления медико-биологическими рисками здоровью Федерального медико-биологического агентства, ул. Погодинская, 10, Москва, 119121;

<sup>3</sup>Институт высшей нервной деятельности и нейрофизиологии РАН, Москва, ул. Бутлерова, 5а, Москва, 117485

Благодаря развитию техник нейровизуализации выделен ряд функциональных сетей мозга, связанных как с конкретными функциями, так и с состоянием относительного бездействия. Накоплено достаточно информации об изменениях связности (связей между областями мозга) при психопатологиях, например депрессии, шизофрении, аутизме. Ведутся активные исследования их генетических маркеров, для чего используется поиск генов-кандидатов, а также полногеномный поиск генетических ассоциаций. При этом данных, рассматривающих связность как промежуточное звено в цепочке генотип–патология, не так много, хотя она представляется надежным эндофенотипом, поскольку демонстрирует высокую стабильность и высокую наследуемость. В данном обзоре рассматриваются результаты исследований, посвященных поиску биомаркеров, молекулярно-генетических ассоциаций функциональной, а также частично анатомической и эффективной связности. Описаны основные подходы к оценке нейрогенетики связности, а также конкретные генетические варианты, для которых была обнаружена связь с связностью мозга при психических патологиях.

**Ключевые слова:** связность; фМРТ; ЭЭГ; полногеномный поиск ассоциаций; наследуемость; нейрональная сеть; нейрогенетика.

**Как цитировать:** Proshina E.A., Deynekina T.S., Martynova O.V. Neurogenetics of brain connectivity: current approaches to the study (review). *Sovremennye tehnologii v medicine* 2024; 16(1): 66, <https://doi.org/10.17691/stm2024.16.1.07>

## English

## Neurogenetics of Brain Connectivity: Current Approaches to the Study (Review)

**E.A. Proshina**, PhD, Researcher, Centre for Cognition & Decision Making, Institute for Cognitive Neurosciences<sup>1</sup>;

**T.S. Deynekina**, Analyst<sup>2</sup>;

**O.V. Martynova**, PhD, Deputy Director, Head of the Laboratory of Human Higher Nervous Activity<sup>3</sup>, Associate Professor, Department of Biology and Biotechnology<sup>1</sup>

**Для контактов:** Прошина Екатерина Александровна, e-mail: [eproshina@hse.ru](mailto:eproshina@hse.ru)

<sup>1</sup>National Research University Higher School of Economics, 20 Myasnitskaya St., Moscow, 101000, Russia;

<sup>2</sup>Center for Strategic Planning and Management of Biomedical Health Risks of the Federal Medical Biological Agency, 10 Pogodinskaya St., Moscow, 119121, Russia;

<sup>3</sup>Institute of Higher Nervous Activity and Neurophysiology, Russian Academy of Sciences, 5A Butlerova St., Moscow, 117485, Russia

Owing to the advances of neuroimaging techniques, a number of functional brain networks associated both with specific functions and the state of relative inactivity has been distinguished. A sufficient bulk of information has been accumulated on changes in connectivity (links between brain regions) in psychopathologies, for example, depression, schizophrenia, autism. Their genetic markers are being actively investigated using a candidate-gene approach or a genome-wide association study. At the same time, there is not much data considering connectivity as an intermediate link in the genotype–pathology chain, although it seems to be a reliable endophenotype, since it demonstrates a high stability and high heritability. In the present review, we consider the results of investigations devoted to the search for biomarkers, molecular and genetic associations of functional, partially anatomical, and effective connectivity. The main approaches to the evaluation of connectivity neurogenetics have been described, as well as specific genetic variants, for which the association with brain connectivity in psychiatric pathologies has been detected.

**Key words:** connectivity; fMRI; EEG; genome-wide association study; heritability; neural network; neurogenetics.

## Введение

Оценка синхронизации активности регионов мозга позволяет выделять достаточно устойчивые сети функционально связанных областей, ассоциированных как со спонтанной активностью мозга, так и с целенаправленным поведением. Предположение о существовании специфического генетического субстрата, связанного с функциональной коннективностью, подтверждается исследованиями последних лет. Были выявлены ассоциации между параметрами активности мозговых структур, определяемыми разными методами функциональной диагностики, и генетическим полиморфизмом и/или экспрессией генов. С учетом широкого распространения методов оценки коннективности мозга можно предположить, что в ближайшем будущем паттерны коннективности могут быть использованы в диагностических целях в клинической практике. Кроме того, накоплено достаточно информации об изменениях в связях между областями мозга при психопатологиях. Существует множество исследований, цель которых — обнаружить генетические предпосылки психических заболеваний. Однако данных, рассматривающих коннективность в качестве промежуточного звена в цепочке генотип–патология, не так много, хотя она представляется надежным эндотипом, так как показывает высокую стабильность и высокую наследуемость.

В данном обзоре рассмотрены наиболее важные концепции, методы и теоретические понятия, а также сформировано представление о наиболее часто рассматриваемых в литературе генетических маркерах изменений функциональной коннективности при психопатологиях. В связи с распространением метода полногеномного поиска ассоциаций, а также с огромным многообразием генов-кандидатов, изученных в контексте их связи с коннективностью мозга и психическими/неврологическими расстройствами, в рамках одного обзора не представляется возмож-

ным охватить все проблемы полностью. Однако проанализированный материал поможет составить представление о данном направлении исследований у специалистов из различных сфер: медицины, психологии, нейронаук, не связанных с поиском генетических маркеров.

В ходе работы задействованы базы данных PubMed, eLIBRARY.RU, а также поисковая система Google Scholar. Поиск осуществляли по ключевым словам и их сочетаниям: «коннективность», «связность мозга», «ген», «полиморфизм», “brain connectivity”, “genetic marker”, “genetics”, “genome-wide association study”, “polymorphisms” (без привязки к году издания). В обзоре присутствуют работы, опубликованные с 1989 по 2022 г. включительно. Общее количество рассмотренных работ — 90.

## Материалы и методы

**Целью настоящей работы** стал обзор исследований, посвященных поиску биомаркеров и молекулярно-генетических ассоциаций функциональной (а также частично анатомической и эффективной) коннективности.

**Структура статьи.** Часть 1 посвящена анализу существующих подходов к оценке коннективности головного мозга человека, а также в ней кратко рассмотрены используемые инструментальные методы. Приводится обоснование, почему оценка коннективности мозга является перспективным потенциальным маркером психических заболеваний.

Часть 2 содержит информацию о вкладе наследственности в паттерны структурной и функциональной коннективности.

В части 3 рассмотрены молекулярно-генетические маркеры функциональной коннективности мозга.

В части 4 представлен обзор исследований генетических ассоциаций коннективности мозга при патологии.

## 1. Коннективность мозга в качестве эндотипа

При огромном количестве нейронов и еще большем количестве синаптических контактов сложность коммуникативной структуры мозга на тканевом уровне на сегодняшний момент не поддается формальному описанию [1]. Бурное развитие методов нейровизуализации в начале XXI в. положило начало изучению функций не только отдельных областей мозга, но и анатомических и функциональных сетей. Анатомические связи областей мозга, обеспечиваемые трактами белого вещества, обозначаются термином «структурная (анатомическая) коннективность (связность)». Анатомическую коннективность можно оценить с помощью диффузионно-тензорной визуализации с использованием МРТ (ДТ МРТ). Под термином «функциональная коннективность» понимается активность определенных областей мозга, синхронизованная во времени, в процессе выполнения специфической задачи или в состоянии покоя [2, 3]. Предполагается, что функциональная коннективность опосредует процессы обработки информации в мозге.

При изучении структурной и функциональной коннективности обнаружено, что связи между областями интереса, характерные для исполнения когнитивных/поведенческих функций, отражают скорее статистические отношения и не всегда соответствуют анатомическим связям [4]. Хотя функциональные связи в состоянии покоя изменчивы и присутствуют между областями без структурной связи, их сила, постоянство и пространственная статистика, тем не менее, ограничены крупномасштабной анатомической структурой коры головного мозга человека [5]. Первые исследования функциональной коннективности проводились с использованием функциональной МРТ (фМРТ), обладающей высоким пространственным разрешением — до 1 мм<sup>3</sup> [6], и позитронно-эмиссионной томографии. В настоящее время развитие методов анализа позволяет визуализировать функциональные сети на основе ЭЭГ-данных: как на уровне сенсоров, так и на уровне корковых генераторов.

Кроме структурной и функциональной коннективности выделяют эффективную коннективность, которая позволяет сделать предположение о причинно-следственных отношениях между областями мозга во время выполнения специфических функций [7]. Высокое временное разрешение электро- и магнитоэнцефалографии и тот факт, что их сигналы напрямую зависят от электрофизиологической активности нейронов, определяют приоритет этих методов при оценке эффективной коннективности, однако выводы должны интерпретироваться с учетом существующих ограничений.

Данные о количестве сетей, функционирующих в мозге человека, противоречивы, однако надежно установлено разделение сетей на дефолт-си-

стему мозга (default mode networks, DMN) — единственную сеть, активность которой повышается в отсутствие целенаправленной деятельности; и сети, положительно связанные с задачами: зрительная сеть (visual network, VN), соматомоторная сеть (somatomotor network, SMN), дорсальная сеть внимания (dorsal attention network, DAN), вентральная сеть внимания (ventral attention network, VAN), лобно-теменная сеть исполнительного контроля (fronto-parietal control network, FPN), лимбическая сеть (limbic network, LN), салиентная сеть (saliency network, SN) [8, 9]. Детальный топологический анализ позволяет выделить 15–20 нейрональных сетей, активность которых ассоциирована с моторным контролем, восприятием сенсорной информации и эпизодической памятью, пространственным ориентированием, осуществлением вербальных функций [10]. Нейронные сети взаимосвязаны, и наборы задействованных в них областей могут частично совпадать. Определенный уровень иерархии между сетями поддерживает реализацию функций.

Функциональные сети являются удобным объектом для изучения, так как для их анализа применим богатый математический инструментарий. Помимо определения силы связей между областями мозга с помощью анализа фазовых и частотных характеристик одним из широко применяемых подходов является анализ графов, который позволяет выделить метрики, характеризующие функциональную архитектуру сети.

В современных исследованиях коннективность мозга и графовые метрики предлагается рассматривать в качестве эндотипов при изучении ассоциаций между генами и клиническими симптомами или поведенческими проявлениями. Литературные данные подтверждают, что изучение связи гена-кандидата с паттернами активности мозга (обнаруженными с помощью нейровизуализации) — задача более простая, чем изучение прямого влияния гена на поведенческий фенотип [11]. Кроме того, необходимо учитывать, что клинические симптомы — это конечное проявление процесса болезни, поэтому данные функциональной коннективности и обнаруженные генетические ассоциации могут служить ценным материалом для своевременного обнаружения патологии. Поиск паттернов коннективности и ее молекулярно-генетических маркеров представляет практическую пользу для трансляционной медицины, а также для изучения механизмов вариативности личностного и ситуационного поведения в норме и при патологии [12–15]. Обнаружено, что психопатологические состояния часто характеризуются изменением функциональной коннективности [12–14].

Таким образом, рассмотрение коннективности как эндотипа представляет собой реализацию системного подхода в нейробиологии и дает возможность изучить влияние на поведение/клинические симптомы генотипа, опосредованного специфическими паттернами активности/анатомии мозга.

## 2. Наследуемость структурной и функциональной коннективности

Сначала при оценке влияния генетических факторов был сделан акцент на изучение структурной коннективности. Анализ генетических корреляций и локусов количественных признаков (quantitative trait loci analyses, QTL) указал на наследуемый характер фракционной анизотропии, отражающей направления аксональных трактов. Продемонстрирована также связь фракционной анизотропии и радиальной диффузности с участками D15S816 в хромосоме 15q25 и D3S1754 — в хромосоме 3q27 соответственно [16]. Примечательно, что эти локусы были ассоциированы с такими психопатологическими состояниями, как депрессия и обсессивно-компульсивное расстройство. Показана значимая связь регионов хромосомы 15q22-q23 и анатомической коннективности [16].

Исследование, комбинирующее методы ДТ МРТ и полногеномного поиска ассоциаций (genome-wide association studies, GWAS), выполненное на большой выборке монозиготных и дизиготных близнецов, показало ассоциацию полиморфизма генов *dlgap2* и *spn1* со структурной коннективностью в коре [17]. Транслируемые этими генами белки Spondin 1 (SPON1) и DLG Associated Protein 2 (DLGAP2) вовлечены в процессы структурирования межклеточного матрикса и клеточной адгезии, влияющие на межклеточные контакты при реализации структурных связей. Кроме того, обнаружены значимые ассоциации структурной коннективности и целостности структуры белого вещества с полиморфизмом генов мозгового нейротрофического фактора (brain derived neurotrophic factor, BDNF), NTRK1-рецептора к ростовому фактору нервов (nerve growth factor, NGF), катехол-о-метилтрансферазы (catechol-o-methyltransferase, COMT), кластерина (clusterin, CLU), ErbB-2 рецепторной тирозинкиназы (receptor tyrosine kinase 4 ErbB-4), гомеостатического регулятора железа (HFE) [18].

Сопоставление данных о наследуемой полигенной природе шизофрении и аутизма и о выраженном нарушении связности структур коры головного мозга при этих заболеваниях [19, 20] подтолкнуло к мысли, что функциональная коннективность также может иметь генетические корреляты [21–23]. Общая оценка наследуемости функционального коннектома  $h^2$  составляет 0,42–0,60, что говорит о вкладе генетических факторов в формирование коннектомного эндофенотипа [21, 24, 25].

Большинство исследований в области нейрогенетики коннектома применяют подходы с использованием теории графов и оценивают эффекты генов именно в отношении метрик нейронных сетей [18, 26]. Графовый анализ позволяет вычислить такие метрики, как характерная длина пути, коэффициент кластеризации, модульность, глобальная эффективность,

структура «малого мира», которые интерпретируются в контексте эффективности передачи информации в сети [27–30]. Исследования монозиготных и дизиготных близнецов показали, что в различных частотных диапазонах ЭЭГ 46–89% индивидуальных различий в коэффициенте кластеризации и 37–62% индивидуальных различий в характерной длине пути наследуемые. Это позволяет предположить, что графовые метрики являются перспективными маркерами генетических различий в работе мозга [31].

Исследования с применением анализа графов выявили, что эффективность модулей rich club (регионов мозга, обладающих наибольшим количеством связей) и глобальная архитектура сетей наиболее чувствительны к полиморфизму или экспрессии генов [32], в частности генов, кодирующих белки, которые обеспечивают реакции центрального метаболизма и осуществление электрофизиологических свойств нейронов. Это предположение соответствует результатам системного анализа, указывающего на большую наследуемость глобальной коннективности по сравнению с локальной [33].

Обнаружено, что в ходе выполнения задания с вовлечением рабочей памяти мозг здоровых испытуемых соответствует структуре «малого мира» в альфа-, бета- и гамма-диапазонах ЭЭГ, в то время как в группе с шизофренией такого соответствия не наблюдается, что свидетельствует о нарушениях организации нейронных сетей у больных шизофренией [34].

Исследования функциональных сетей с применением ЭЭГ часто сконцентрированы на изучении спонтанной активности мозга, так как была подтверждена высокая наследуемость характеристик ЭЭГ человека в состоянии покоя [35]. С помощью метода фМРТ показано, что индивидуальная спонтанная нейронная активность в состоянии покоя коррелирует с активностью функциональных сетей, участвующих в выполнении когнитивных задач, и это позволяет предположить, что паттерны активности в состоянии покоя могут быть исследованы как эндофенотипы когнитивных способностей [36, 37].

## 3. Подходы к выявлению молекулярно-генетических маркеров функциональной коннективности мозга

Оценка нейрогенетики коннектома осуществляется в четырех экспериментальных парадигмах ассоциативного исследования. Проводится оценка ассоциации между фенотипом и геном-кандидатом (candidate phenotype–candidate gene association, CP–CGA), либо между фенотипом и мультигеномными данными (candidate phenotype–genome-wide association, CP–GWA), либо между любыми изменениями данных нейровизуализации и геном (на уровне вокселя или региона интереса) (brain-wide, candidate gene association, BW–CGA), либо между любыми изменениями данных нейровизуализации и

мультигеномными данными (brain-wide–genome-wide association, BW–GWA) [38].

В качестве молекулярно-генетического параметра может выбираться определенный ген-кандидат или однонуклеотидный полиморфизм гена (single nucleotide polymorphism, SNP) либо могут использоваться данные GWAS. Однако во втором случае можно провести анализ с использованием данных меньшей по сравнению с первичным набором параметров размерности [39].

Так, SNP можно ранжировать и группировать, руководствуясь разными подходами, например кластеризацией по результатам анализа функциональной принадлежности [40–42], таким образом трансформируя набор одновариантных данных в многовариантные. Учитывая специфику биологических образцов, для анализа транскриптома в мозге используют в основном данные публичного доступа, например данные Allen Human Brain Atlas (AHBA) или UK Biobank [43, 44].

Данные визуализации активности нервной ткани могут быть проанализированы на уровне воксела для всего объема мозга (voxel-wise approach) [45]. В области визуализации воксел (voxel) — минимально возможный оцениваемый объем трехмерного изображения. Этот подход потенциально позволяет выявить новые значимые ассоциации, однако связи между отдельными регионами коры оценить практически невозможно из-за большой детализации данных. К тому же проверка статистической значимости ассоциаций требует значительных вычислительных мощностей из-за необходимости множественных сравнений (в случае BW–GWA — порядка  $10^{10}$ ). Первоначальная высокая размерность данных визуализации может быть уменьшена, если ассоциации анализируются в отношении регионов интереса, которые определяются либо в соответствии с определенным алгоритмом парцеллирования (seed-based approach) [46], либо в рамках существующей гипотезы исследователей.

Следует отметить, что концептуальное несовершенство подхода к оценке взаимосвязи между паттерном коннективности и молекулярно-генетическими маркерами в этом случае обусловлено вариабельностью в методах парцеллирования областей мозга, т.е. выделения модулей, которые объединяются в сети, а также межиндивидуальной вариабельностью и динамичностью этих функционально разграничиваемых областей [47–49]. Поэтому для лучшей сравнимости и воспроизводимости результатов часто в качестве схемы парцеллирования применяют разграничение по областям мозга, являющимся регионами интереса основных нейронных сетей, таких как DMN, дорсальная сеть внимания и другие, а также по функциональным атласам областей, выделенных при помощи парцелляции на основе региональной функциональной связности на большом количестве данных фМРТ здоровых добровольцев [50].

#### 4. Исследования в парадигме генотип–особенности коннективности–фенотип

Большой пул исследований посвящен изучению влияния генов-кандидатов на коннективность мозга при шизофрении. Y. Zhang и соавт. [51] оценили эффект полиморфизма гена *nrgn* (rs12807809) на коннективность гиппокампальной формации у 59 больных шизофренией и 99 здоровых испытуемых. Белок нейрогранин (*Nrgn*) кодирует субстрат постсинаптической протеинкиназы C, связывающийся с кальмодулином в отсутствие кальция, и полиморфизм его гена ассоциирован с шизофренией. Установлено, что изменения функциональной коннективности (измеренной как корреляция активностей в гиппокампе и коре или подкорковых структурах) при шизофрении ассоциированы с полиморфизмом гена *nrgn*.

Роль полиморфизма гена *COMT* хорошо известна в отношении шизофрении [52, 53], в том числе и в определении уровня когнитивных нарушений [54]. Полиморфизм val108/158met значимо ассоциирован со снижением коннективности в коре у здоровых индивидумов (n=22). При этом уровень когнитивных функций, измеряемых различными тестами, у носителей разных аллелей (n=496–1218) не отличался [55].

В более позднем исследовании X. Zhang и соавт. [42] с регистрацией фМРТ 800 здоровых испытуемых и применением метода GWAS выделены 90 регионов коры и 7 нейронных сетей покоя, для которых проанализированы ассоциации с уровнями локальной экспрессии генов. Результаты показали, что большинство значимых функциональных связей между регионами (78%) относилось к пулу взаимодействий внутри нейронных сетей мозга, в то время как доля межсетевой коннективности составляла 22% от общего числа связей. 125 генов, экспрессия которых с высокой значимостью была ассоциирована с коннективностью, относились к кластерам регуляции роста дендритов, ответа на внешний раздражитель и сигнальных путей метаболитных рецепторов, секреции и транспорта белка, регулирования внутриклеточного пула кальция (среди вновь идентифицированных — гены *mcub*, *doc2b*, *pipor2*, *adtrp*, *ifnlr1*, *ptepa1*). Экспрессия 51 гена была общей для коннективности всех рассматриваемых нейронных сетей. Все эти гены относились к кластеру регуляции потенциала действия, ионного транспорта и гомеостаза, сигналинга метаболитных рецепторов, энергетического метаболизма и иммунного ответа. Примечательно, что 17 из 51 и 34 из 125 обнаруженных генов связаны именно с шизофренией, а не с другими расстройствами (такими, например, как расстройства аутистического спектра, синдром дефицита внимания и гиперактивности, большое депрессивное расстройство). Данный факт свидетельствует в пользу того, что нарушение функциональной связности является наиболее выраженным нейровизуализационным маркером шизофрении.

В этом отношении представляют интерес исследования модульной плейотропии — попытки определить взаимоотношения между наборами фенотипов и определяющими их наборами генов по отношению к сетевой архитектуре человеческого мозга [56, 57]. Так, было показано, что для каждого региона интереса паттерну коннективности соответствует практически уникальный набор SNP и профилей транскрипции генов [58]. Анализ метаданных указал на определенную функциональную обособленность кластеров SNP. Значимыми были ассоциации с SNP генов белков транспорта и запаса железа (связанных с магнитной восприимчивостью подкорковой ткани головного мозга); внеклеточного матрикса и эпидермального фактора роста (связанных с микроструктурой белого вещества); регуляции развития аксонов срединной линии, передачи сигналов и пластичности [59]. Обнаруженные результаты, связанные с экспрессией генов, SNP и поведением человека, могут помочь в поиске генов-кандидатов психических заболеваний, ведь если известны области мозга, ассоциированные с заболеванием, то вполне вероятно, что однонуклеотидные полиморфизмы в генах, коэкспрессия которых отражает связность этих регионов, вовлечены в патогенез данного заболевания [58].

Кроме того, исследование SNP, профилей транскрипции генов и метрик структурной и функциональной коннективности во время выполнения поведенческих проб показало значимость ассоциаций именно по отношению к функциональной коннективности. Данный факт указывает на то, что генетическая детерминированность некоторых поведенческих реакций реализуется именно на уровне функциональной коннективности [58]. В ряде других исследований аналогичным образом было продемонстрировано, что эффект генов наиболее выражен именно в отношении динамики функциональной коннективности [60, 61]. Помимо этого сравнение данных показывает, что паттерны функциональной коннективности в исследованиях с регистрацией ЭЭГ и фМРТ хотя и отличаются, динамические изменения такой коннективности при выполнении когнитивных задач (просмотр видео, flashing gratings) оказываются согласованными среди индивидуумов вне зависимости от способа регистрации активности мозга [62].

При исследовании нейродегенеративных расстройств обнаружено, что аллель  $\epsilon 4$  гена аполипротеина E (*APOE*), который несет риски заболевания болезнью Альцгеймера (тогда как аллель  $\epsilon 2$  обладает протективными свойствами [63, 64]), ассоциирован с повышенной коннективностью в гиппокампе и коре [65, 66], однако это требует подтверждения [67]. В. Не и соавт. [68] проводили дифференциальный анализ коэкспрессии генов с использованием метода бикластеризации, при котором обнаружили, что 38 генов показывают различные паттерны коэкспрессии между областями DMN, связанными и не связанными с болезнью Альцгеймера. Функциональная кластериза-

ция указала на вовлечение сигнальных путей ERBB-4 (ErbB-2 receptor tyrosine kinase 4), ERBB-2 (ErbB-2 receptor tyrosine kinase 2), PTK6 (protein tyrosine kinase 6), нерецепторной тирозинкиназы, долговременной потенциации, активации NMDA-рецепторов и связанных с ней постсинаптических изменений, рецепторов нейротрансмиттеров и постсинаптической передачи сигнала.

Аналогичный подход был реализован в лонгитюдном исследовании детей — жертв военных действий [69]. Показано, что кумулятивный генетический риск, оцениваемый по вкладу пяти аллелей, ассоциированных с высоким риском развития посттравматического стрессового расстройства (ПТСР) (из них 3 SNP — варианты гена рецептора окситоцина), определял динамику развития DMN с возрастом

В исследовании Н. Фоо и соавт. [26] изучалась связь широкого ряда метрик из графотеоретического подхода и генетических маркеров в контексте бессонницы и функциональных изменений мозга, связанных со старением. Авторы обнаружили низкую наследуемость графовых метрик ( $h^2=0,12$ ), что вступало в противоречие с предыдущими исследованиями [70], однако ими были обнаружены и значимые ассоциации нескольких SNP (rs62158161, rs62158160, rs62158161, rs62158166, rs62158168, rs12616641, rs62158169, rs62158170, rs199993536, rs6737318, rs62158206, rs7556815, rs2863957, rs1823125, rs60873293), находящихся в межгенном регионе в окрестности гена PAX8 (paired box gene 8), с коннективностью соматосенсорной и лимбической сетей. Результаты показали, что бессонница наиболее значимо связана со снижением коннективности соматомоторной сети.

Известно, что семейство генов PAX кодирует факторы транскрипции, которые необходимы во время развития и тканевого гомеостаза [71]. В частности, белок PAX8 рассматривается как главный регулятор клеточных процессов репарации ДНК, репликации и метаболизма [72]. Он регулирует несколько генов, участвующих в выработке гормонов щитовидной железы [73], необходимых для развития и функционирования мозга (дифференцировки нейронов, синаптогенеза и пролиферации дендритов) [74, 75].

В том же исследовании [26] показаны ассоциации силы связности комбинированной сети, включающей 7 сетей, с SNP (rs145868127, rs2680724, rs62165320, rs2661030, rs2661035, rs1880544, rs2089478, rs123837764, rs12474078). Помимо нескольких некодирующих последовательностей были выявлены пять генов, ассоциированных с метриками глобальной эффективности, характерной длиной пути и силой связи DMN, дорсальной сети внимания и соматосенсорной сети: *SLC25A33* (solute carrier family 25 member 33), *TMEM201* (transmembrane protein 201), *ZEB1* (zinc finger E-box binding homeobox 1), *SH2B3* (SH2B adaptor protein 3) и *ATXN2* (ataxin-2).

По отношению к генетическим маркерам особенностей функциональной коннективности при

аффективных расстройств одним из наиболее активно изучаемых является полиморфизм гена транспортера серотонина *5-HTTLPR* (serotonin-transporter-linked promoter region). Исследования с помощью фМРТ [76, 77] показали, что данный полиморфизм связан с изменением функциональной коннективности между областями, которые отвечают за регуляцию эмоций (миндалиной, префронтальной корой, передней частью поясной извилины, островковой корой). Обнаружено, что S-аллель *5-HTTLPR* связан с предрасположенностью к депрессии при наличии стрессовых ситуаций в раннем возрасте [78] и к ряду других психических расстройств [79, 80]. В ЭЭГ-исследованиях показано, что носители S-аллеля по сравнению L-гомозиготами имеют меньшую плотность распределения корковых источников и коннективность в большинстве частотных диапазонов в областях, пересекающихся с DMN и областями, связанными с регуляцией эмоций [81]. Несмотря на то, что существует ряд работ, в которых связь между *5-HTTLPR* и стрессом при прогнозировании депрессии не подтвердилась [82, 83], необходимы дальнейшие исследования, которые учитывали бы не только коннективность мозга (в качестве промежуточного звена), но и другие факторы, как, например, сложное взаимодействие генов серотонинергической системы, дополнительные факторы внешней среды и психологические особенности. К примеру, обнаружено, что полиморфизм *5-HTTLPR* может быть связан не с депрессией как таковой (при наличии стрессовых факторов), а скорее с адаптивными или неадаптивными стратегиями регуляции эмоций [84].

Исследование [85], которое охватывало большинство известных генов-кандидатов, связанных с де-

прессией и шизофренией, показало, что при использовании методов графового анализа сети генов при этих заболеваниях будут иметь схожие свойства. Это выразилось в распределении показателя количества связей для каждого узла (degree value). Авторы утверждают, что полученные результаты могут частично объяснять частую коморбидность таких состояний.

J. Richiardi и соавт. [86] оценили неслучайность ко-экспрессии генов в функционально-связанных регионах мозга и определили, что группировка паттернов экспрессии в согласии с принципом принадлежности нейрональной сети определяет граф с большей долей связности. При этом было исключено, что совпадение паттернов экспрессии зависит от пространственного соседства анализируемых регионов. На этапе биологической валидации показана ассоциация не только с уровнем экспрессии, но и с полиморфизмом генов. Функциональное аннотирование указало на значимость генов ионных каналов, включая, например, *ГМК5* в определении связности сетей, что подтверждает значимость нейрон-специфичных синаптических процессов в установлении функциональной коннективности в мозге.

Обобщая результаты исследований, можно констатировать, что связь между генетическими ассоциациями и функциональной коннективностью мозга прослеживается при различных патологиях. Некоторые актуальные исследования приведены в таблице.

Понятно, что состояние межклеточного матрикса, активность эндотелия и других факторов, определяющие анатомическую коннективность и структурированность серого и белого вещества, тем не менее влияют на специфическую активность нейронов

**Исследования генетических ассоциаций с функциональной коннективностью мозга человека в контексте психических и неврологических расстройств и предрасположенности к ним**

Выборка	Генетические ассоциации	Метод	Особенности коннективности	Размер выборки	Авторы
<i>Связь с шизофренией</i>					
Пациенты с шизофренией и группа контроля	Полиморфизм гена <i>nrgn</i> (rs12807809)	фМРТ в состоянии покоя	Увеличение ФК между гиппокампом и нижней височной извилиной, язычной извилиной и веретенообразной извилиной при шизофрении Снижение ФК между гиппокампом и хвостатым ядром, таламусом и передней поясной извилиной при шизофрении Самая низкая ФК между гиппокампом и передней поясной корой обнаружена у ТТ-гомозигот при шизофрении по сравнению с таковой у носителей С-аллеля при шизофрении и группой контроля	n=99 (контроль) и n=59 (шизофрения): 29 носителей С-аллеля и 30 носителей Т-аллеля	Zhang Y. и соавт., 2019 [51]
Здоровые испытуемые	Полногеномное исследование; обнаружено 125 генов, экспрессия которых с высокой значимостью была ассоциирована с коннективностью, при этом 51 ген был связан с шизофренией	фМРТ в состоянии покоя	51 ген, ассоциированный с шизофренией, оказался общим для всех функциональных сетей и связанным с потенциалами действия	n=800 (330 мужчин, 470 женщин); средний возраст — 23,8±2,4 года (18–30 лет)	Zhang X. и соавт., 2021 [42]

Окончание таблицы

Выборка	Генетические ассоциации	Метод	Особенности коннективности	Размер выборки	Авторы
Здоровые испытуемые	Полиморфизм COMT (catechol-O-methyltransferase) ассоциирован с шизофренией	фМРТ при задании на ассоциативную память	Связь между медиальной височной долей и префронтальной корой была слабее у val-гомозигот COMT по сравнению с met-гомозиготами	11 участников, гомозиготных по аллелю val COMT, и 11 участников, гомозиготных по аллелю met COMT	Dennis N.A. и соавт., 2010 [55]
<b>Нейродегенеративные изменения</b>					
Пациенты с болезнью Альцгеймера, группа контроля (данные 16 исследований)	Выявлено 38 генов, отличающихся по характеру коэкспрессии между областями мозга, связанными и не связанными с болезнью Альцгеймера, в сети DMN	Данные фМРТ в состоянии покоя из базы Neurosynth	Коннективность DMN исследовали с целью поиска подмножества генов с измененным характером коэкспрессии	Совокупное количество участников не указано	He B. и соавт., 2022 [68]; данные транскриптомики всего мозга из Атласа человеческого мозга Аллена (AHBA)
Испытуемые среднего и пожилого возраста	Выявлен один значимый locus вблизи гена <i>PAX8</i> (связан с продолжительностью сна, дифференцировкой и развитием нейронов, онкологией и восприимчивостью к нейродегенеративным заболеваниями)	Данные фМРТ в состоянии покоя	Ассоциация с коннективностью соматомоторной и лимбической сетей	n=18445 (9773 женщины и 8672 мужчины); средний возраст — 62,47±7,47 года (44–80 лет)	Foo H. и соавт., 2021 [26]; полногеномные данные из Биобанка Великобритании (UK Biobank)
<b>Посттравматическое стрессовое расстройство</b>					
Подростки — жертвы военных действий и группа контроля	Полиморфизмы генов, связанных с окситоцином: <i>OXTR</i> (rs1042778, rs2254298, rs53576), <i>CD38</i> — rs3796863, <i>AVPR1A</i> — RS3	МЭГ в состоянии покоя	Совокупный вклад 5 полиморфизмов и симптомов, связанных со стрессом, объяснял 25% различий коннективности DMN	n=74 (возраст — 11–13 лет), из них 39 — жертвы военных действий, 35 — группа контроля	Zeev-Wolf M. и соавт., 2020 [69]
<b>Аффективные расстройства</b>					
Здоровые испытуемые	Полиморфизм 5-HTTLPR (ассоциирован с депрессией и рядом психических расстройств)	фМРТ во время восприятия эмоциональных выражений лиц	У носителей S-аллеля наблюдалась меньшая коннективность между миндалиной и передней поясной корой, чем у носителей L-гомозигот	n=94 (возраст и половой состав не указаны)	Peawas L. и соавт., 2005 [87]
Здоровые испытуемые	Полиморфизм 5-HTTLPR	ЭЭГ в состоянии покоя	У гомо- и гетерозигот по аллелю S по сравнению с гомозиготами по L-аллелю наблюдалась меньшая плотность распределения корковых источников сигналов ЭЭГ и коннективность в большинстве частотных диапазонов в областях, пересекающихся с DMN и областями, связанными с регуляцией эмоций	n=113 (63% женщин, средний возраст — 25,2±8,9)	Proshina E.A. и соавт., 2018 [81]

Примечание: ФК — функциональная коннективность, МЭГ — магнитоэнцефалография.

и эффективность синаптических связей. Возраст и другие эпигенетические факторы вносят свой вклад в формирование вариативности коннектома [88]. В дополнение к факторам структурной коннективности геометрия, цитоархитектоника и паттерны

экспрессии генов больше чем наполовину определяют функциональную коннективность [89, 90]. Однако современные подходы к оценке нейрогенетики коннектома являются мощным инструментом, позволяющим дискриминировать факторы, которые



обладают специфическим влиянием на структурную и функциональную коннективность.

### Заключение

Накопленные к настоящему моменту данные позволяют говорить о том, что кластеры функциональной принадлежности генов коннективности относятся к пулам регуляции ионных каналов, кальциевого гомеостаза, нейропластичности, высвобождения нейротрансмиттеров. Это говорит о первичности (эссенциальности) нейронспецифических синаптических процессов в установлении функциональной коннективности в мозге. Данная информация может быть применима в сфере трансляционной медицины и в клинической практике, так как дает представление о потенциальных мишенях терапевтического воздействия.

Это особенно актуально в связи с необходимостью разработки более совершенных методов ранней диагностики и лечения психических расстройств, в том числе аффективных патологий и нейродегенеративных заболеваний, рост числа которых представляет угрозу для функционирования индивида и общества в целом. Изучение тесной связи генетических предпосылок с особенностями функционирования мозга при психопатологиях позволяет получить объективные сведения, которые могут быть использованы в качестве дополнения к стандартным диагностическим процедурам. Поиск объективных маркеров особенно важен в связи с большим временным разрывом между началом развития заболевания и манифестацией клинических проявлений. Одной из важнейших задач современных нейронаук является фиксация ранних когнитивных отклонений, что позволит замедлить развитие нейродегенеративных заболеваний. В ближайшей перспективе, в связи с развитием персонализированной медицины, вопрос о том, насколько связность, сложность или другие метрики функциональных сетей ассоциированы с индивидуальными особенностями генотипа, будет представлять собой все больший интерес.

**Финансирование.** Исследование выполнено за счет гранта Российского научного фонда №23-25-00531, <https://rscf.ru/project/23-25-00531/>.

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

### Литература/References

1. Kasthuri N., Hayworth K.J., Berger D.R., Schalek R.L., Conchello J.A., Knowles-Barley S., Lee D., Vázquez-Reina A., Kaynig V., Jones T.R., Roberts M., Morgan J.L., Tapia J.C., Seung H.S., Roncal W.G., Vogelstein J.T., Burns R., Sussman D.L., Priebe C.E., Pfister H., Lichtman J.W. Saturated reconstruction of a volume of neocortex. *Cell* 2015; 162(3): 648–661, <https://doi.org/10.1016/j.cell.2015.06.054>.
2. Aertsen A.M., Gerstein G.L., Habib M.K., Palm G. Dynamics of neuronal firing correlation: modulation of “effective

connectivity”. *J Neurophysiol* 1989; 61(5): 900–917, <https://doi.org/10.1152/jn.1989.61.5.900>.

3. Friston K.J., Frith C.D., Liddle P.F., Frackowiak R.S.J. Functional connectivity: the principal-component analysis of large (PET) data sets. *J Cereb Blood Flow Metab* 1993; 13: 5–14, <https://doi.org/10.1038/jcbfm.1993.4>.

4. Power J.D., Cohen A.L., Nelson S.M., Wig G.S., Barnes K.A., Church J.A., Vogel A.C., Laumann T.O., Miezin F.M., Schlaggar B.L., Petersen S.E. Functional network organization of the human brain. *Neuron* 2011; 72(4): 665–678, <https://doi.org/10.1016/j.neuron.2011.09.006>.

5. Honey C.J., Sporns O., Cammoun L., Gigandet X., Thiran J.P., Meuli R., Hagmann P. Predicting human resting-state functional connectivity from structural connectivity. *Proc Natl Acad Sci U S A* 2009; 106(6): 2035–2040, <https://doi.org/10.1073/pnas.0811168106>.

6. Mesulam M.M. From sensation to cognition. *Brain* 1998; 121(6): 1013–1052, <https://doi.org/10.1093/brain/121.6.1013>.

7. Friston K.J. Functional and effective connectivity: a review. *Brain Connect* 2011; 1(1): 13–36, <https://doi.org/10.1089/brain.2011.0008>.

8. Corbetta M., Kincade J.M., Shulman G.L. Neural systems for visual orienting and their relationships to spatial working memory. *J Cogn Neurosci* 2002; 14(3): 508–523, <https://doi.org/10.1162/089892902317362029>.

9. Fox M.D., Snyder A.Z., Vincent J.L., Corbetta M., Van Essen D.C., Raichle M.E. The human brain is intrinsically organized into dynamic, anticorrelated functional networks. *Proc Natl Acad Sci U S A* 2005; 102(27): 9673–9678, <https://doi.org/10.1073/pnas.0504136102>.

10. Martynova O.V., Balaev V.V. Age related changes in functional connectivity of the resting state networks. *Psychol J High Sch Econ* 2015; 12(4): 33–47.

11. Meyer-Lindenberg A. The future of fMRI and genetics research. *Neuroimage* 2012; 62(2): 1286–1292, <https://doi.org/10.1016/j.neuroimage.2011.10.063>.

12. Barch D.M., Burgess G.C., Harms M.P., Petersen S.E., Schlaggar B.L., Corbetta M., Glasser M.F., Curtiss S., Dixit S., Feldt C., Nolan D., Bryant E., Hartley T., Footer O., Bjork J.M., Poldrack R., Smith S., Johansen-Berg H., Snyder A.Z., Van Essen D.C.; WU-Minn HCP Consortium. Function in the human connectome: task-fMRI and individual differences in behavior. *Neuroimage* 2013; 80: 169–189, <https://doi.org/10.1016/j.neuroimage.2013.05.033>.

13. Finn E.S., Shen X., Scheinost D., Rosenberg M.D., Huang J., Chun M.M., Papademetris X., Constable R.T. Functional connectome fingerprinting: identifying individuals using patterns of brain connectivity. *Nat Neurosci* 2015; 18(11): 1664–1671, <https://doi.org/10.1038/nn.4135>.

14. Perry A., Roberts G., Mitchell P.B., Breakspear M. Connectomics of bipolar disorder: a critical review, and evidence for dynamic instabilities within interoceptive networks. *Mol Psychiatry* 2019; 24(9): 1296–1318, <https://doi.org/10.1038/s41380-018-0267-2>.

15. Wales R.M., Leung H.C. The effects of amyloid and tau on functional network connectivity in older populations. *Brain Connect* 2021; 11(8): 599–612, <https://doi.org/10.1089/brain.2020.0902>.

16. Kochunov P., Glahn D.C., Lancaster J.L., Winkler A.M., Smith S., Thompson P.M., Alamy L., Duggirala R., Fox P.T., Blangero J. Genetics of microstructure of cerebral white matter using diffusion tensor imaging. *Neuroimage* 2010; 53(3): 1109–1116, <https://doi.org/10.1016/j.neuroimage.2010.01.078>.

17. Jahanshad N., Hibar D.P., Ryles A., Toga A.W., McMahon K.L., de Zubicaray G.I., Hansell N.K., Montgomery G.W., Martin N.G., Wright M.J., Thompson P.M. Discovery of genes that affect human brain connectivity: a genome-wide analysis of the connectome. In: *Proc IEEE Int Symp Biomed Imaging*. Barcelona; 2012; p. 542–545, <https://doi.org/10.1109/isbi.2012.6235605>.
18. Thompson P.M., Ge T., Glahn D.C., Jahanshad N., Nichols T.E. Genetics of the connectome. *Neuroimage* 2013; 80: 475–488, <https://doi.org/10.1016/j.neuroimage.2013.05.013>.
19. Jakab A., Emri M., Spisak T., Szeman-Nagy A., Beres M., Kis S.A., Molnar P., Berenyi E. Autistic traits in neurotypical adults: correlates of graph theoretical functional network topology and white matter anisotropy patterns. *PLoS One* 2013; 8(4): e60982, <https://doi.org/10.1371/journal.pone.0060982>.
20. White T., Gottesman I. Brain connectivity and gyrification as endophenotypes for schizophrenia: weight of the evidence. *Curr Top Med Chem* 2012; 12(21): 2393–2403, <https://doi.org/10.2174/156802612805289953>.
21. Glahn D.C., Winkler A.M., Kochunov P., Almasy L., Duggirala R., Carless M.A., Curran J.C., Olvera R.L., Laird A.R., Smith S.M., Beckmann C.F., Fox P.T., Blangero J. Genetic control over the resting brain. *Proc Natl Acad Sci U S A* 2010; 107(3): 1223–1228, <https://doi.org/10.1073/pnas.0909969107>.
22. Collin G., Kahn R.S., de Reus M.A., Cahn W., van den Heuvel M.P. Impaired rich club connectivity in unaffected siblings of schizophrenia patients. *Schizophr Bull* 2014; 40(2): 438–448, <https://doi.org/10.1093/schbul/sbt162>.
23. Doll C.A., Broadie K. Impaired activity-dependent neural circuit assembly and refinement in autism spectrum disorder genetic models. *Front Cell Neurosci* 2014; 8: 30, <https://doi.org/10.3389/fncel.2014.00030>.
24. Fornito A., Zalesky A., Bassett D.S., Meunier D., Ellison-Wright I., Yücel M., Wood S.J., Shaw K., O'Connor J., Nertney D., Mowry B.J., Pantelis C., Bullmore E.T. Genetic influences on cost-efficient organization of human cortical functional networks. *J Neurosci* 2011; 31(9): 3261–3270, <https://doi.org/10.1523/jneurosci.4858-10.2011>.
25. Su T.P., Chen M.H., Tu P.C. Using big data of genetics, health claims, and brain imaging to challenge the categorical classification in mental illness. *J Chin Med Assoc* 2022; 85(2): 139–144, <https://doi.org/10.1097/jcma.0000000000000675>.
26. Foo H., Thalamuthu A., Jiang J., Koch F.C., Mather K.A., Wen W., Sachdev P.S. Novel genetic variants associated with brain functional networks in 18,445 adults from the UK Biobank. *Sci Rep* 2021; 11(1): 14633, <https://doi.org/10.1038/s41598-021-94182-9>.
27. Bullmore E., Sporns O. Complex brain networks: graph theoretical analysis of structural and functional systems. *Nat Rev Neurosci* 2009; 10(3): 186–198, <https://doi.org/10.1038/nrn2575>.
28. Farahani F.V., Karwowski W., Lighthall N.R. Application of graph theory for identifying connectivity patterns in human brain networks: a systematic review. *Front Neurosci* 2019; 13: 585, <https://doi.org/10.3389/fnins.2019.00585>.
29. Rubinov M., Sporns O. Complex network measures of brain connectivity: uses and interpretations. *Neuroimage* 2010; 52(3): 1059–1069, <https://doi.org/10.1016/j.neuroimage.2009.10.003>.
30. Watts D.J., Strogatz S.H. Collective dynamics of 'small-world' networks. *Nature* 1998; 393(6684): 440–442, <https://doi.org/10.1038/30918>.
31. Smit D.J.A., Stam C.J., Posthuma D., Boomsma D.I., de Geus E.J.C. Heritability of “small-world” networks in the brain: a graph theoretical analysis of resting-state EEG functional connectivity. *Hum Brain Mapp* 2008; 29(12): 1368–1378, <https://doi.org/10.1002/hbm.20468>.
32. Miranda-Dominguez O., Feczko E., Grayson D.S., Walum H., Nigg J.T., Fair D.A. Heritability of the human connectome: a connectotyping study. *Netw Neurosci* 2018; 2(2): 175–199, [https://doi.org/10.1162/netn\\_a\\_00029](https://doi.org/10.1162/netn_a_00029).
33. Arnatkeviciute A., Fulcher B.D., Bellgrove M.A., Fornito A. Where the genome meets the connectome: understanding how genes shape human brain connectivity. *Neuroimage* 2021; 244: 118570, <https://doi.org/10.1016/j.neuroimage.2021.118570>.
34. Micheloyannis S., Pachou E., Stam C.J., Breakspear M., Bitsios P., Vourkas M., Erimaki S., Zervakis M. Small-world networks and disturbed functional connectivity in schizophrenia. *Schizophr Res* 2006; 87(1–3): 60–66, <https://doi.org/10.1016/j.schres.2006.06.028>.
35. Anokhin A.P. Genetic psychophysiology: advances, problems, and future directions. *Int J Psychophysiol* 2014; 93(2): 173–197, <https://doi.org/10.1016/j.ijpsycho.2014.04.003>.
36. Mennes M., Kelly C., Zuo X.N., Di Martino A., Biswal B.B., Castellanos F.X., Milham M.P. Inter-individual differences in resting-state functional connectivity predict task-induced BOLD activity. *Neuroimage* 2010; 50(4): 1690–1701, <https://doi.org/10.1016/j.neuroimage.2010.01.002>.
37. Cole M.W., Yarkoni T., Repovš G., Anticevic A., Braver T.S. Global connectivity of prefrontal cortex predicts cognitive control and intelligence. *J Neurosci* 2012; 32(26): 8988–8999, <https://doi.org/10.1523/jneurosci.0536-12.2012>.
38. Grellmann C. *Combining brain imaging and genetic data using fast and efficient multivariate correlation analysis*. The Faculty of Mathematics and Computer Science, University of Leipzig; 2017.
39. Vounou M., Janousova E., Wolz R., Stein J.L., Thompson P.M., Rueckert D., Montana G.; Alzheimer's Disease Neuroimaging Initiative. Sparse reduced-rank regression detects genetic associations with voxel-wise longitudinal phenotypes in Alzheimer's disease. *Neuroimage* 2012; 60(1): 700–716, <https://doi.org/10.1016/j.neuroimage.2011.12.029>.
40. Lee P.H., Shatkay H. An integrative scoring system for ranking SNPs by their potential deleterious effects. *Bioinformatics* 2009; 25(8): 1048–1055, <https://doi.org/10.1093/bioinformatics/btp103>.
41. Vounou M., Nichols T.E., Montana G.; Alzheimer's Disease Neuroimaging Initiative. Discovering genetic associations with high-dimensional neuroimaging phenotypes: a sparse reduced-rank regression approach. *Neuroimage* 2010; 53(3): 1147–1159, <https://doi.org/10.1016/j.neuroimage.2010.07.002>.
42. Zhang X., Xie Y., Tang J., Qin W., Liu F., Ding H., Ji Y., Yang B., Zhang P., Li W., Ye Z., Yu C. Dissect relationships between gene co-expression and functional connectivity in human brain. *Front Neurosci* 2021; 15: 797849, <https://doi.org/10.3389/fnins.2021.797849>.
43. Bycroft C., Freeman C., Petkova D., Band G., Elliott L.T., Sharp K., Motyer A., Vukcevic D., Delaneau O., O'Connell J., Cortes A., Welsh S., Young A., Effingham M., McVean G., Leslie S., Allen N., Donnelly P., Marchini J. The UK Biobank resource with deep phenotyping and genomic data. *Nature* 2018; 562(7726): 203–209, <https://doi.org/10.1038/s41586-018-0579-z>.
44. Hawrylycz M.J., Lein E.S., Guillozet-Bongaarts A.L., Shen E.H., Ng L., Miller J.A., van de Lagemaat L.N., Smith K.A., Ebbert A., Riley Z.L., Abajian C., Beckmann C.F., Bernard A., Bertagnoli D., Boe A.F., Cartagena P.M., Chakravarty M.M.,

- Chapin M., Chong J., Dalley R.A., David Daly B., Dang C., Datta S., Dee N., Dolbeare T.A., Faber V., Feng D., Fowler D.R., Goldy J., Gregor B.W., Haradon Z., Haynor D.R., Hohmann J.G., Horvath S., Howard R.E., Jeromin A., Jochim J.M., Kinnunen M., Lau C., Lazarz E.T., Lee C., Lemon T.A., Li L., Li Y., Morris J.A., Overly C.C., Parker P.D., Parry S.E., Reding M., Royall J.J., Schulkin J., Sequeira P.A., Slaughterbeck C.R., Smith S.C., Sodt A.J., Sunkin S.M., Swanson B.E., Vawter M.P., Williams D., Wohnoutka P., Zielke H.R., Geschwind D.H., Hof P.R., Smith S.M., Koch C., Grant S.G.N., Jones A.R. An anatomically comprehensive atlas of the adult human brain transcriptome. *Nature* 2012; 489(7416): 391–399, <https://doi.org/10.1038/nature11405>.
45. Stein J.L., Hua X., Lee S., Ho A.J., Leow A.D., Toga A.W., Saykin A.J., Shen L., Foroud T., Pankratz N., Huentelman M.J., Craig D.W., Gerber J.D., Allen A.N., Comeveaux J.J., Dechairo B.M., Potkin S.G., Weiner M.W., Thompson P.; Alzheimer's Disease Neuroimaging Initiative. Voxelwise genome-wide association study (vGWAS). *Neuroimage* 2010; 53(3): 1160–1174, <https://doi.org/10.1016/j.neuroimage.2010.02.032>.
46. Alfaro-Almagro F., Jenkinson M., Bangerter N.K., Andersson J.L.R., Griffanti L., Douaud G., Sotiropoulos S.N., Jbabdi S., Hernandez-Fernandez M., Vallee E., Vidaurre D., Webster M., McCarthy P., Rorden C., Daducci A., Alexander D.C., Zhang H., Dragonu I., Matthews P.M., Miller K.L., Smith S.M. Image processing and quality control for the first 10,000 brain imaging datasets from UK Biobank. *Neuroimage* 2018; 166: 400–424, <https://doi.org/10.1016/j.neuroimage.2017.10.034>.
47. Joshi A.A., Choi S., Liu Y., Chong M., Sonkar G., Gonzalez-Martinez J., Nair D., Wisnowski J.L., Haldar J.P., Shattuck D.W., Damasio H., Leahy R.M. A hybrid high-resolution anatomical MRI atlas with sub-parcellation of cortical gyri using resting fMRI. *J Neurosci Methods* 2022; 374: 109566, <https://doi.org/10.1016/j.jneumeth.2022.109566>.
48. Klein A., Tourville J. 101 labeled brain images and a consistent human cortical labeling protocol. *Front Neurosci* 2012; 6: 171, <https://doi.org/10.3389/fnins.2012.00171>.
49. Salehi M., Greene A.S., Karbasi A., Shen X., Scheinost D., Constable R.T. There is no single functional atlas even for a single individual: functional parcel definitions change with task. *Neuroimage* 2020; 208: 116366, <https://doi.org/10.1016/j.neuroimage.2019.116366>.
50. Fan L., Li H., Zhuo J., Zhang Y., Wang J., Chen L., Yang Z., Chu C., Xie S., Laird A.R., Fox P.T., Eickhoff S.B., Yu C., Jiang T. The human brainnetome atlas: a new brain atlas based on connectonal architecture. *Cereb Cortex* 2016; 26(8): 3508–3526, <https://doi.org/10.1093/cercor/bhw157>.
51. Zhang Y., Gong X., Yin Z., Cui L., Yang J., Wang P., Zhou Y., Jiang X., Wei S., Wang F., Tang Y. Association between NRGN gene polymorphism and resting-state hippocampal functional connectivity in schizophrenia. *BMC Psychiatry* 2019; 19(1): 108, <https://doi.org/10.1186/s12888-019-2088-5>.
52. Egan M.F., Goldberg T.E., Kolachana B.S., Callicott J.H., Mazzanti C.M., Straub R.E., Goldman D., Weinberger D.R. Effect of COMT Val<sup>108/158</sup> Met genotype on frontal lobe function and risk for schizophrenia. *Proc Natl Acad Sci U S A* 2001; 98(12): 6917–6922, <https://doi.org/10.1073/pnas.111134598>.
53. Lachman H.M., Nolan K.A., Mohr P., Saito T., Volavka J. Association between catechol O-methyltransferase genotype and violence in schizophrenia and schizoaffective disorder. *Am J Psychiatry* 1998; 155(6): 835–837.
54. Nolan K.A., Bilder R.M., Lachman H.M., Volavka J. Catechol O-methyltransferase Val<sup>158</sup> Met polymorphism in schizophrenia: differential effects of Val and Met alleles on cognitive stability and flexibility. *Am J Psychiatry* 2004; 161: 359–361, <https://doi.org/10.1176/appi.ajp.161.2.359>.
55. Dennis N.A., Need A.C., LaBar K.S., Waters-Metenier S., Cirulli E.T., Kragel J., Goldstein D.B., Cabeza R. COMT Val<sup>108/158</sup> Met genotype affects neural but not cognitive processing in healthy individuals. *Cereb Cortex* 2010; 20(3): 672–683, <https://doi.org/10.1093/cercor/bhp132>.
56. Wagner G.P., Zhang J. The pleiotropic structure of the genotype–phenotype map: the evolvability of complex organisms. *Nat Rev Genet* 2011; 12(3): 204–213, <https://doi.org/10.1038/nrg2949>.
57. Wagner G.P., Pavlicev M., Cheverud J.M. The road to modularity. *Nat Rev Genet* 2007; 8(12): 921–931.
58. Bertolero M.A., Blevins A.S., Baum G.L., Gur R.C., Gur R.E., Roalf D.R., Satterthwaite T.D., Bassett D.S. *The human brain's network architecture is genetically encoded by modular pleiotropy*. arXiv; 2019, <https://doi.org/10.48550/arxiv.1905.07606>.
59. Elliott L.T., Sharp K., Alfaro-Almagro F., Shi S., Miller K.L., Douaud G., Marchini J., Smith S.M. Genome-wide association studies of brain imaging phenotypes in UK Biobank. *Nature* 2018; 562(7726): 210–216, <https://doi.org/10.1038/s41586-018-0571-7>.
60. Barber A.D., Hegarty C.E., Lindquist M., Karlsgodt K.H. Heritability of functional connectivity in resting state: assessment of the dynamic mean, dynamic variance, and static connectivity across networks. *Cereb Cortex* 2021; 31(6): 2834–2844, <https://doi.org/10.1093/cercor/bhaa391>.
61. Jun S., Alderson T.H., Altmann A., Sadaghiani S. Dynamic trajectories of connectome state transitions are heritable. *Neuroimage* 2022; 256: 119274, <https://doi.org/10.1016/j.neuroimage.2022.119274>.
62. Nentwich M., Ai L., Madsen J., Telesford Q.K., Haufe S., Milham M.P., Parra L.C. Functional connectivity of EEG is subject-specific, associated with phenotype, and different from fMRI. *Neuroimage* 2020; 218: 117001, <https://doi.org/10.1016/j.neuroimage.2020.117001>.
63. Farrer L.A., Cupples L.A., Haines J.L., Hyman B., Kukull W.A., Mayeux R., Myers R.H., Pericak-Vance M.A., Risch N., van Duijn C.M. Effects of age, sex, and ethnicity on the association between apolipoprotein E genotype and Alzheimer disease. A meta-analysis. APOE and Alzheimer Disease Meta Analysis Consortium. *JAMA* 1997; 278(16): 1349–1356.
64. Smith J.D. Apolipoprotein E4: an allele associated with many diseases. *Ann Med* 2000; 32: 118–127, <https://doi.org/10.3109/07853890009011761>.
65. Filippini N., Rao A., Wetten S., Gibson R.A., Borrie M., Guzman D., Kertesz A., Loy-English I., Williams J., Nichols T., Whitcher B., Matthews P.M. Anatomically-distinct genetic associations of APOE epsilon4 allele load with regional cortical atrophy in Alzheimer's disease. *Neuroimage* 2009; 44(3): 724–728, <https://doi.org/10.1016/j.neuroimage.2008.10.003>.
66. Westlye E.T., Lundervold A., Rootwelt H., Lundervold A.J., Westlye L.T. Increased hippocampal default mode synchronization during rest in middle-aged and elderly APOE ε4 carriers: relationships with memory performance. *J Neurosci* 2011; 31(21): 7775–7783, <https://doi.org/10.1523/jneurosci.1230-11.2011>.
67. Trachtenberg A.J., Filippini N., Ebmeier K.P., Smith S.M., Karpe F., Mackay C.E. The effects of APOE on

the functional architecture of the resting brain. *Neuroimage* 2012; 59(1): 565–572, <https://doi.org/10.1016/j.neuroimage.2011.07.059>.

68. He B., Gorijala P., Xie L., Cao S., Yan J. Gene co-expression changes underlying the functional connectomic alterations in Alzheimer's disease. *BMC Med Genomics* 2022; 15(Suppl 2): 92, <https://doi.org/10.1186/s12920-022-01244-6>.

69. Zeev-Wolf M., Levy J., Ebstein R.P., Feldman R. Cumulative risk on oxytocin-pathway genes impairs default mode network connectivity in trauma-exposed youth. *Front Endocrinol (Lausanne)* 2020; 11: 335, <https://doi.org/10.3389/fendo.2020.00335>.

70. Sinclair B., Hansell N.K., Blokland G.A., Martin N.G., Thompson P.M., Breakspear M., de Zubicaray G.I., Wright M.J., McMahon K.L. Heritability of the network architecture of intrinsic brain functional connectivity. *Neuroimage* 2015; 121: 243–252, <https://doi.org/10.1016/j.neuroimage.2015.07.048>.

71. Blake J.A., Ziman M.R. Pax genes: regulators of lineage specification and progenitor cell maintenance. *Development* 2014; 141(4): 737–751, <https://doi.org/10.1242/dev.091785>.

72. Ruiz-Llorente S., Carrillo Santa de Pau E., Sastre-Perona A., Montero-Conde C., Gómez-López G., Fagin J.A., Valencia A., Pisano D.G., Santisteban P. Genome-wide analysis of Pax8 binding provides new insights into thyroid functions. *BMC Genomics* 2012; 13: 147, <https://doi.org/10.1186/1471-2164-13-147>.

73. Pasca Di Magliano M., Di Lauro R., Zannini M. Pax8 has a key role in thyroid cell differentiation. *Proc Natl Acad Sci U S A* 2000; 97(24): 13144–13149, <https://doi.org/10.1073/pnas.240336397>.

74. Williams G.R. Neurodevelopmental and neurophysiological actions of thyroid hormone. *J Neuroendocrinol* 2008; 20: 784–794, <https://doi.org/10.1111/j.1365-2826.2008.01733.x>.

75. Bernal J. Thyroid hormone receptors in brain development and function. *Nat Clin Pract Endocrinol Metab* 2007; 3(3): 249–259, <https://doi.org/10.1038/ncpendmet0424>.

76. Dannlowski U., Konrad C., Kugel H., Zwieterlood P., Domschke K., Schöning S., Ohrmann P., Bauer J., Pyka M., Hohoff C., Zhang W., Baune B.T., Heindel W., Arolt V., Suslow T. Emotion specific modulation of automatic amygdala responses by 5-HTTLPR genotype. *Neuroimage* 2010; 53(3): 893–898, <https://doi.org/10.1016/j.neuroimage.2009.11.073>.

77. Vai B., Serretti A., Poletti S., Mascia M., Lorenzi C., Colombo C., Benedetti F. Cortico-limbic functional connectivity mediates the effect of early life stress on suicidality in bipolar depressed 5-HTTLPR\*s carriers. *J Affect Disord* 2020; 263: 420–427, <https://doi.org/10.1016/j.jad.2019.11.142>.

78. Caspi A., Sugden K., Moffitt T.E., Taylor A., Craig I.W., Harrington H., McClay J., Mill J., Martin J., Braithwaite A., Poulton R. Influence of life stress on depression: moderation by a polymorphism in the 5-HTT gene. *Science* 2003; 301(5631): 386–389, <https://doi.org/10.1126/science.1083968>.

79. Clarke H., Flint J., Attwood A.S., Munafò M.R. Association of the 5-HTTLPR genotype and unipolar depression: a meta-analysis. *Psychol Med* 2010; 40(11): 1767–1778, <https://doi.org/10.1017/s0033291710000516>.

80. Sharpley C.F., Palanisamy S.K., Glyde N.S., Dillingham P.W., Agnew L.L. An update on the interaction between the serotonin transporter promoter variant (5-HTTLPR), stress and depression, plus an exploration of non-confirming findings. *Behav Brain Res* 2014; 273: 89–105, <https://doi.org/10.1016/j.bbr.2014.07.030>.

81. Proshina E.A., Savostyanov A.N., Bocharov A.V., Knyazev G.G. Effect of 5-HTTLPR on current source density, connectivity, and topological properties of resting state EEG networks. *Brain Res* 2018; 1697: 67–75, <https://doi.org/10.1016/j.brainres.2018.06.018>.

82. Munafò M.R., Durrant C., Lewis G., Flint J. Gene X environment interactions at the serotonin transporter locus. *Biol Psychiatry* 2009; 65(3): 211–219, <https://doi.org/10.1016/j.biopsych.2008.06.009>.

83. Risch N., Herrell R., Lehner T., Liang K.Y., Eaves L., Hoh J., Griem A., Kovacs M., Ott J., Merikangas K.R. Interaction between the serotonin transporter gene (5-HTTLPR), stressful life events, and risk of depression: a meta-analysis. *JAMA* 2009; 301(23): 2462–2471, <https://doi.org/10.1001/jama.2009.878>.

84. Knyazev G.G., Bazovkina D.V., Savostyanov A.N., Naumenko V.S., Kuznetsova V.B., Proshina E.A. Suppression mediates the effect of 5-HTTLPR by stress interaction on depression. *Scand J Psychol* 2017; 58(5): 373–378, <https://doi.org/10.1111/sjop.12389>.

85. Jia P., Kao C.F., Kuo P.H., Zhao Z. A comprehensive network and pathway analysis of candidate genes in major depressive disorder. *BMC Syst Biol* 2011; 5(Suppl 3): S12, <https://doi.org/10.1186/1752-0509-5-s3-s12>.

86. Richiardi J., Altmann A., Milazzo A.C., Chang C., Chakravarty M.M., Banaschewski T., Barker G.J., Bokde A.L., Bromberg U., Büchel C., Conrod P., Fauth-Bühler M., Flor H., Frouin V., Gallinat J., Garavan H., Gowland P., Heinz A., Lemaître H., Mann K.F., Martinot J.L., Nees F., Paus T., Pausova Z., Rietschel M., Robbins T.W., Smolka M.N., Spanagel R., Ströhle A., Schumann G., Hawrylycz M., Poline J.B., Greicius M.D.; IMAGEN consortium. BRAIN NETWORKS. Correlated gene expression supports synchronous activity in brain networks. *Science* 2015; 348(6240): 1241–1214, <https://doi.org/10.1126/science.1255905>.

87. Pezawas L., Meyer-Lindenberg A., Drabant E.M., Verchinski B.A., Munoz K.E., Kolachana B.S., Egan M.F., Mattay V.S., Hariri A.R., Weinberger D.R. 5-HTTLPR polymorphism impacts human cingulate-amygdala interactions: a genetic susceptibility mechanism for depression. *Nat Neurosci* 2005; 8(6): 828–834, <https://doi.org/10.1038/nn1463>.

88. Teeuw J., Brouwer R.M., Guimarães J.P.O.F.T., Brandner P., Koenis M.M.G., Swagerman S.C., Verwoert M., Boomsma D.I., Hulshoff Pol H.E. Genetic and environmental influences on functional connectivity within and between canonical cortical resting-state networks throughout adolescent development in boys and girls. *Neuroimage* 2019; 202: 116073, <https://doi.org/10.1016/j.neuroimage.2019.116073>.

89. Mills B.D., Grayson D.S., Shunmugavel A., Miranda-Dominguez O., Feczko E., Earl E., Neve K.A., Fair D.A. Correlated gene expression and anatomical communication support synchronized brain activity in the mouse functional connectome. *J Neurosci* 2018; 38(25): 5774–5787, <https://doi.org/10.1523/jneurosci.2910-17.2018>.

90. Vértes P.E., Rittman T., Whitaker K.J., Romero-Garcia R., Váša F., Kitzbichler M.G., Wagstyl K., Fonagy P., Dolan R.J., Jones P.B., Goodyer I.M.; NSPN Consortium; Bullmore E.T. Gene transcription profiles associated with inter-modular hubs and connection distance in human functional magnetic resonance imaging networks. *Philos Trans R Soc Lond B Biol Sci* 2016; 371(1705): 20150362, <https://doi.org/10.1098/rstb.2015.0362>.