

Вильянов В.Б.<sup>1</sup>, Кобозев Г.Н.<sup>2</sup><sup>1</sup>ЗАО «Научный центр персонализированной психиатрии», Москва, Россия;<sup>2</sup>Центр патологии речи и нейрореабилитации, Москва, Россия<sup>1</sup>119180, Москва ул. Большая полянка, 7/10, стр. 3; <sup>2</sup>109240, Москва, ул. Николоямская, 20

## Полиморфизм гена *SNAP-25* и когнитивный ресурс у больных с последствиями инсульта

**Цель исследования** — определение влияния на когнитивный потенциал у больных с последствиями ишемического (ИИ) и геморрагического (ГИ) инсульта полиморфизмов гена *SNAP-25*.

**Пациенты и методы.** Обследовано 188 пациентов, перенесших ИИ (n=116) или ГИ (n=72) инсульт. Были изучены полиморфизмы rs 363039 и rs 363050 *SNAP-25*. Состояние когнитивных функций оценивалось по итогам выполнения сокращенного варианта теста Равена.

**Результаты.** Распределение генотипов исследуемых полиморфизмов не отличалось от стандартного у пациентов с последствиями как ИИ, так и ГИ. У пациентов, перенесших ИИ, выявлено положительное влияние аллели А полиморфизма rs 363039 *SNAP-25* на успешность выполнения теста Равена. У носителей генотипа АА средние значения результатов тестирования составляли 83 балла, при генотипе GG — 67,3 (p<0,01). У лиц, перенесших ГИ, влияние генотипов на показатели тестирования не отмечено.

**Заключение.** Полиморфизм rs 363039 *SNAP-25* может быть использован как маркер прогноза когнитивного ресурса у больных с последствиями ИИ.

**Ключевые слова:** инсульт; когнитивный ресурс; тест Равена; полиморфизм гена *SNAP-25*.

**Контакты:** Владимир Борисович Вильянов; [vilianov1@mail.ru](mailto:vilianov1@mail.ru)

**Для ссылки:** Вильянов ВБ, Кобозев ГН. Полиморфизм гена *SNAP-25* и когнитивный ресурс у больных с последствиями инсульта. *Неврология, нейропсихиатрия, психосоматика*. 2016;(8)1:35–38.

### *SNAP-25 gene polymorphism and cognitive resource in patients with stroke sequels*

Vilyanov V.B.<sup>1</sup>, Kobozev G.N.<sup>2</sup><sup>1</sup>Research Center for Personalized Psychiatry, Moscow, Russia; <sup>2</sup>Center for Speech Pathology and Neurorehabilitation, Moscow, Russia<sup>1</sup>7/10, Bolshaya Polyanka St., Build. 3, Moscow 119180; <sup>2</sup>20, Nikoloyamskaya St., Moscow 109240

**Objective:** to determine the impact of *SNAP-25* gene polymorphisms on the cognitive potential of patients with ischemic stroke (IS) and hemorrhagic stroke (HS).

**Patients and methods.** A total of 188 patients who had experienced IS (n=116) or HS (n=72) were examined. The *SNAP-25* gene polymorphisms rs 363039 and rs 363050 were studied. Cognitive functions were evaluated from the results of the shortened Raven test.

**Results.** The genotypic distribution of the polymorphisms in question did not differ from the standard one in patients with the sequels of both IS and HS. In the patients who had experienced IS, the A alleles of the *SNAP-25* polymorphism rs 363039 were found to have a positive impact on the efficiency of the Raven test. The average test scores were 83 and 67.5 in AA and GG genotype carriers, respectively (p<0.01). There was no impact of the genotypes on test scores in the patients who had experienced HS.

**Conclusion.** The polymorphism rs 363039 in the *SNAP-25* gene may be used as a marker for predicting the cognitive resource in patients with IS sequels.

**Keywords:** stroke; cognitive resource; Raven test; *SNAP-25* gene polymorphism.

**Contact:** Vladimir Borisovich Vilyanov; [vilianov1@mail.ru](mailto:vilianov1@mail.ru)

**For reference:** Vilyanov VB, Kobozev GN. *SNAP-25* gene polymorphism and cognitive resource in patients with stroke sequels. *Neurologiya, neiropsikhiatriya, psichosomatika = Neurology, neuropsychiatry, psychosomatics*. 2016;(8)1:35–38.

**DOI:** <http://dx.doi.org/10.14412/2074-2711-2016-1-35-38>

Реализация принципов персонализированной медицины в нейрореабилитации больных с последствиями инсульта предполагает выявление у них индивидуальных черт когнитивного ресурса, понимаемого как особенности строения и работы ЦНС, обеспечивающие поддержание нормального уровня когнитивного функционирования в условиях патологии [1].

Синапсомный белок с молекулярной массой 25 кД (synaptosomal-associated protein, SNAP-25) является частью комплекса SNARE, обеспечивающего соединение везикулы с мембраной клетки и выброс нейромедиатора в синап-

тическое пространство. Показано также, что он играет важную роль в связанной с обучением нейропластичности во взрослом мозге и формировании синаптических связей в раннем онтогенезе [2, 3]. Выявлена связь между полиморфизмами гена *SNAP-25* rs 363039, rs 363043 и rs 363050, расположенными в первом интроне гена *SNAP-25*, с интеллектом в общей популяции [4], рабочей памятью [5]. Результаты изучения влияния различных генотипов указанных полиморфизмов на отдельные показатели когнитивного функционирования у обследованных остаются противоречивыми [4–6].

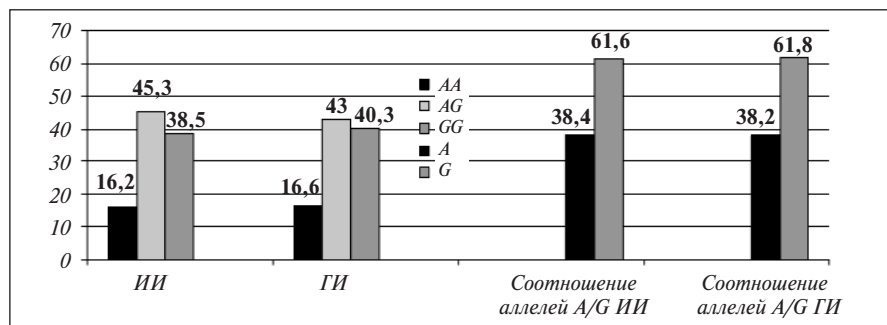


Рис. 1. Распределение частоты (в %) генотипов полиморфизма rs 363039 SNP-25 у больных с последствиями ИИ и ГИ

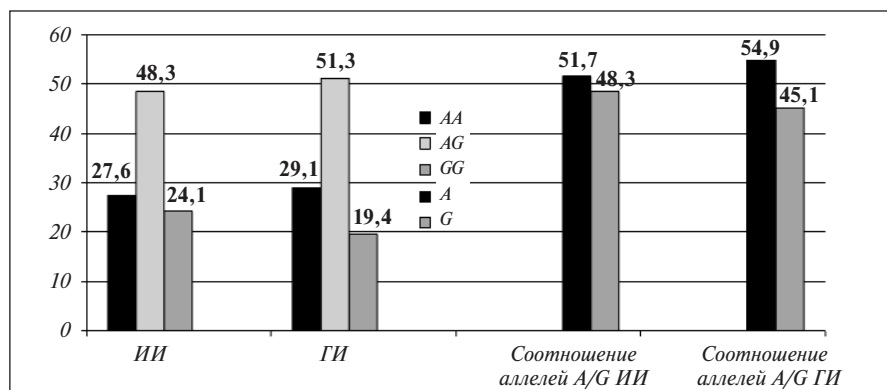


Рис. 2. Распределение частоты (в %) генотипов полиморфизма rs 363050 SNP-25 у больных с последствиями ИИ и ГИ

**Целью** настоящего исследования являлось изучение соотношения генотипов полиморфизмов rs 363039 и rs 363050 гена *SNAP-25* у больных, перенесших ишемический (ИИ) или геморрагический (ГИ) инсульт, а также определение их влияния на показатели когнитивного функционирования.

**Пациенты и методы.** Под наблюдением находилось 188 больных с последствиями ИИ или ГИ, получавших курс нейрореабилитации в течение 45–90 дней в Центре патологии речи и нейрореабилитации по поводу нарушения высших психических функций, в том числе речи. Длительность заболевания (с момента инсульта) варьировала от 6 мес до 1,5 лет. ИИ диагностирован у 116 больных, ГИ – у 72.

Были изучены полиморфизмы rs 363039 и rs 363050 *SNAP-25*. Материалом для генетического исследования являлась кровь пациентов, взятая из кубитальной вены. Аллельный полиморфизм определяли с помощью метода полимеразной цепной реакции. Распознавание аллелей осуществлялось с помощью праймеров TaqMan производства Applied Biosystems. Рассматривались соотношения встречаемости аллелей А и G соответственно генотипов AA, AG и GG для каждого полиморфизма.

Состояние когнитивных функций у больных исследовали с помощью невербального теста Равена (сокращенный вариант, 30 матриц, максимальное число баллов – 155), что позволило получить сопоставимые результаты у пациентов с различной степенью выраженности речевых нарушений. Исследование проводили однократно в первые дни после поступления пациента в стационар.

Статистическую обработку данных выполняли с помощью критерия  $\chi^2$  для оценки ассоциированности вариантов генотипа с рассматриваемыми заболеваниями. Достоверность различий средних значений результативности выполнения теста Равена определяли по критерию Манна–Уитни.

**Результаты. 1. Распределение генотипов полиморфизмов rs 363039, rs 363050.** Результаты исследования распределения частоты генотипов полиморфизма rs 363039 SNP-25 представлены на рис. 1.

Встречаемость генотипов данного полиморфизма существенно не различалась в группах больных с ИИ или ГИ. Сопоставление полученных данных с результатами популяционных исследований «1000 Genomes. A Deep Catalog of Human Genetic variation», проведенных в Восточной Европе, не выявило значимых расхождений ни по частоте генотипов, ни по соотношению встречаемости аллелей А и G (расчет сопряженности распределения генотипов в популяционном исследовании и в группах больных с последствиями ИИ и ГИ составил соответственно  $\chi^2=0,98$ ,  $df=2$  и  $\chi^2=1,74$ ,  $df=2$ ). Можно отметить тенденцию к увеличению частоты гомозиготного генотипа А у наших пациентов (16,2% – при ИИ, 16,6% – при ГИ; в восточно-европейской популяции – 13,3%), но при этом общее число аллелей А в нашей выборке было ниже, чем в популяции Восточной Европы (38,4% – при ИИ, 38,2% – при ГИ; в восточно-европейской популяции – 40,0%). Результаты исследования распределения частоты генотипов полиморфизма rs 363050 *SNAP-25* представлены на рис. 2.

Соотношение исследуемых генотипов данного полиморфизма в сравниваемых группах существенно не различалось, также отсутствовали различия с показателями базы данных «1000 Genomes. A Deep Catalog of Human Genetic variation». При расчете сопряженности распределения генотипов в популяционном исследовании и в группах больных с последствиями ИИ и ГИ соответственно получены следующие показатели:  $\chi^2=0,35$ ,  $df=2$  и  $\chi^2=0,96$ ,  $df=2$ . У пациентов, перенесших ГИ, аллель А выявлялась чаще, чем у перенесших ИИ, но различия не достигали статистически значимого уровня. По сравнению с популяционной базой данных «1000 Genomes. A Deep Catalog of Human Genetic variation» у наших пациентов наблюдалась тенденция к снижению встречаемости генотипа AA (27,3% – в группе больных ИИ, 28,9% – ГИ; в восточно-европейской популяции – 31,3%), при этом снижение частоты выявления аллели А отмечено только в группе пациентов с последствиями ИИ (51,7% против 54,0% в восточно-европейской популяции). У больных с последствиями ГИ данный показатель незначительно превышал среднее популяционное значение (54,9%).

## 2. Влияние полиморфизмов rs 363039 и rs 363050 на результативность выполнения теста Равена

Влияние полиморфизма rs 363039 на результативность выполнения теста Равена у больных с последствиями ИИ и ГИ представлено на рис. 3.

В группе пациентов с последствиями ИИ генотип АА отчетливо ассоциировался с более высокой результативностью выполнения теста. Расчет по критерию Манна–Уитни показал статистически значимое различие с аналогичным показателем, полученным у больных с генотипом GG. Среди лиц, перенесших ГИ, у носителей генотипа АА результативность выполнения теста оказалась в среднем самой низкой, а у носителей генотипа АG она была самой высокой, но различия не достигали статистически значимого уровня. Таким образом, полиморфизм rs 363039 по-разному влияет на результативность выполнения теста Равена у больных, перенесших ИИ и ГИ. Показатели, полученные при исследовании влияния полиморфизма rs 363050 на результативность выполнения теста Равена больными с последствиями ИИ и ГИ, представлены на рис. 4.

Существенные различия в успешности выполнения тестового задания в исследуемых группах больных отсутствовали. Можно отметить тенденцию к повышению результативности в группе пациентов с последствиями ГИ и генотипом АG, но различия и здесь не достигали уровня статистически значимых. Можно предположить, что полиморфизм rs 363050 существенно не влияет на успешность выполнения теста Равена у больных с последствиями инсульта.

**Обсуждение.** Проведенное исследование показало неоднозначность влияния полиморфизмов rs 363039 и rs 363050 на показатели когнитивного функционирования у больных с последствиями ИИ и ГИ. У пациентов, перенесших ИИ, выявлена значимая зависимость успешности выполнения тестовых заданий от генотипа полиморфизма rs 363039. У лиц с последствиями ГИ эта зависимость отсутствовала. Не выявлена также связь успешности решения тестовых задач с генотипами полиморфизма rs 363050 у больных, перенесших как ИИ, так и ГИ. Тем не менее то, что больные с последствиями ИИ, носители генотипа АА полиморфизма rs 363039, продемонстрировали более высокие показатели при исследовании когнитивных функций по сравнению с носителями генотипа GG, заслуживает особого внимания. Тест Равена основывается на разработанной в рамках гештальт-психологии теории перцепции форм [7], включающей закон прегнантности, или «закон хорошей формы», постулирующий тенденцию к восприятию прежде всего самой простой и стабильной фигуры из всех возможных перцептивных альтернатив [8], и закон «амплификации», согласно которому четкие, но не законченные структуры всегда дополняются, достраиваются до геометрического целого [7]. Прогрессирующее усложнение тестовых заданий предполагает активизацию способности испытуемого выделять наиболее существенные закономерности решения задачи (построение гештальта) из все более усложняющегося «фона», т. е. при все возрастающем уровне «помех». В качестве одной из анатомо-функциональных структур, участвующих в реализации этого процесса, можно рассматривать

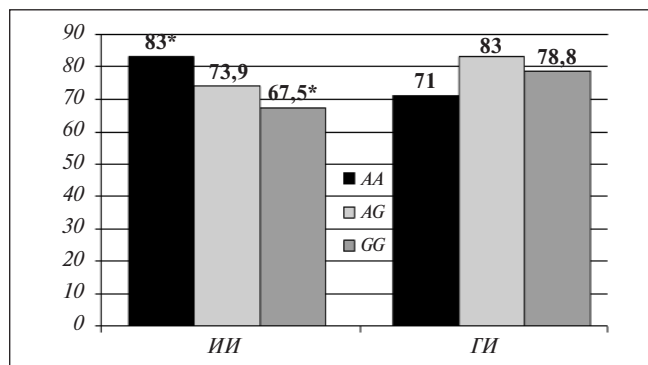


Рис. 3. Средние значения результативности (в баллах) выполнения теста Равена у больных с последствиями ИИ и ГИ при различных вариантах полиморфизма генотипа rs 363039. \* –  $p < 0,01$

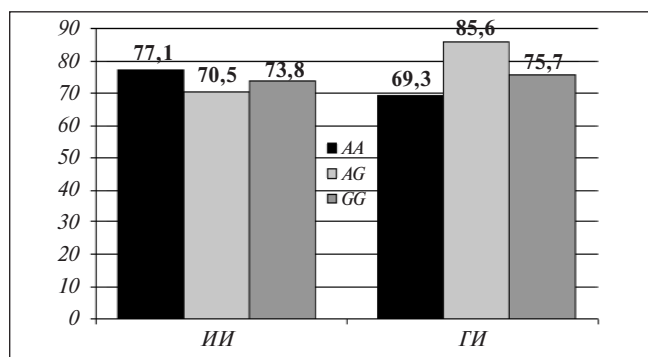


Рис. 4. Средние значения результативности (в баллах) выполнения теста Равена у больных с последствиями ИИ и ГИ при различных вариантах полиморфизма генотипа rs 363050

поясную извилину. Согласно существующим представлениям, задний отдел поясной извилины занимается первоначальным выделением полезной информации, т. е. «сигнала» из «шума», при этом роль переднего отдела поясной извилины состоит в борьбе с интерференцией, т. е. в снижении уровня «шума» [9]. Показано, что аллель А полиморфизма rs 363039 ассоциирована со снижением возбудимости заднего отдела поясной извилины, что коррелировало с повышением показателей когнитивного функционирования, оцениваемого по результатам выполнения теста Равена, тогда как аллель G – с повышением ее возбудимости, сопровождающимся ухудшением результатов тестирования [5]. Учитывая полученные нами данные, допустимо предположить, что относительно высокая результативность выполнения тестового задания у носителей генотипа АА полиморфизма rs 363039 обусловлена более полноценным функционированием поясной извилины, особенно ее заднего отдела, а носители генотипа GG данного полиморфизма из-за снижения возможностей «подавления шума» обладают меньшим когнитивным ресурсом. Следовательно, полиморфизм rs 363039 гена *SNAP-25* у больных с последствиями ИИ можно рассматривать как маркер функционального состояния поясной извилины и фактор когнитивного ресурса.

## Л И Т Е Р А Т У Р А

1. Алфимова МВ, Голимбет ВЕ, Монахов МВ и др. SNAP-25 и DTNBP1 как гены-кандидаты когнитивных резервов при шизофрении. Журнал неврологии и психиатрии им. С.С. Корсакова. 2013;(3):54-60. [Alfimova MV, Golimbet VE, Monakhov MV, et al. SNAP-25 and DTNBP1 as candidate genes for cognitive reserve in schizophrenia. *Zhurnal nevrologii i psikiatrii im. S.S. Korsakova*. 2013;(3):54-60. (In Russ.)].
2. Hou QL, Gao X, Lu Q, et al. SNAP-25 in hippocampal CA3 region is required for long-term memory formation. *Biochem Biophys Res Commun*. 2006 Sep 8;347(4):955-62. Epub 2006 Jul 25.
3. Osen-Sand A, Catsicas M, Staple JK, et al. Inhibition of axonal growth by SNAP-25 antisense oligonucleotides in vitro and in vivo. *Nature*. 1993 Jul 29;364(6436):445-8.
4. Gosso MF, de Geus EJ, Polderman TJ, et al. Common variants underlying cognitive ability: further evidence for association between the SNAP-25 gene and cognition using a family-based study in two independent Dutch cohorts. *Genes Brain Behav*. 2008 Apr;7(3):355-64. Epub 2007 Oct 1.
5. Söderqvist S, McNab F, Peyrard-Janvid M, et al. The SNAP25 Gene Is Linked to Working Memory Capacity and Maturation of the Posterior Inguate Cortex During Childhood. *Biol Psychiatry*. 2010 Dec 15;68(12):1120-5. doi: 10.1016/j.biopsych.2010.07.036. Epub 2010 Oct 15.
6. Gosso MF, de Geus EJ, van Belzen MJ, et al. The SNAP-25 gene is associated with cognitive ability: Evidence from a family-based study in two independent Dutch cohorts. *Mol Psychiatry*. 2006 Sep;11(9):878-86. Epub 2006 Jun 27.
7. Мухордова ОЕ, Шрейбер ТВ, редакторы. Прогрессивные матрицы Равена: методические рекомендации. Ижевск: Удмуртский университет; 2011. 70 с. [Mukhordova OE, Shreyber TV, editors. *Progressivnye matritsy Ravena: metodicheskie rekomendatsii* [Progressive matrices Raven: methodical recommendations]. Izhevsk: Udmurtskiy universitet; 2011. 70 p.]
8. Шиффер Р. Психология ощущений, глоссарий к книге, 2004 г. [Schiffer R. *Psychology of feelings, the glossary to the book*, 2004.]
9. Козловский СА, Величковский ББ, Вартанов АВ и др. Роль областей цингулярной коры в функционировании памяти человека. Экспериментальная психология. 2012;(5):12-22. [Kozlovskii SA, Velichkovskii BB, Vartanov AV, et al. The role of singlyarnoi areas of the cortex in the functioning of human memory. *Eksperimental'naya psikhologiya*. 2012;(5):12-22. (In Russ.)].

Исследование не имело спонсорской поддержки. Авторы несут полную ответственность за предоставление окончательной версии рукописи в печать. Все авторы принимали участие в разработке концепции статьи и написании рукописи. Окончательная версия рукописи была одобрена всеми авторами.