

Роль полиморфизмов генов *NRXN1*, *HTR2A* и *BDNF* в формировании ситуативной и личностной тревожности

*Р.Ф. Еникеева^{1,2}, А.В. Казанцева¹, Ю.Д. Давыдова¹, Р.Н. Мустафин²,
М.М. Лобаскова³, С.Б. Малых^{3,5}, Э.К. Хуснутдинова^{1,2,4}

¹Институт биохимии и генетики УФИЦ РАН. Россия, 450054, Уфа, пр. Октября, д. 71

²ФГБОУ ВО «Башкирский государственный медицинский университет»,
Россия, 450008, Уфа, ул. Ленина, д. 3

³ФГБНУ «Психологический институт Российской академии образования»,
Россия, 125009, Москва, ул. Моховая, д. 9/4

⁴ФГБОУВО «Уфимский университет науки и технологий», Россия, 450076, Уфа, ул. Заки Валиди, 32

⁵ФГБОУ ВО «Московский государственный университет имени М. В. Ломоносова»;
Россия, 119992, Москва, ул. Ленинские Горы, д. 1

*E-mail: enikeevarf@gmail.com

Резюме

Тревожность представляет собой сложный психобиологический фенотип, формирование которого определяется взаимодействием генетических и средовых факторов. Целью настоящего исследования являлся анализ ассоциаций полиморфизмов генов *NRXN1*, *HTR2A* и *BDNF* с показателями ситуативной и личностной тревожности, а также оценка ген-средовых взаимодействий в студенческой выборке. В исследовании приняли участие 1011 психически здоровых студентов высших учебных заведений Республики Башкортостан в возрасте 17–21 года. Уровни ситуативной и личностной тревожности оценивались с использованием русскоязычной версии опросника STAI. Генотипирование полиморфизмов *rs1045881* и *rs4971648* гена *NRXN1*, *rs6311* гена *HTR2A*, а также *rs6265* и *rs7124442* гена *BDNF* проводилось методом KASP-ПЦР. Женщины демонстрировали более высокие показатели как ситуативной, так и личностной тревожности. Существенных различий по уровню тревожности между этническими группами выявлено не было. Основные генетические эффекты для полиморфизмов *NRXN1* и *HTR2A* не выявлены. В то же время носительство аллеля *rs6265*A (Met)* гена *BDNF* ассоциировалось со снижением личностной тревожности, тогда как аллель *T* полиморфного локуса *rs7124442* был ассоциирован с повышенной ситуативной тревожностью. Анализ GxE показал инверсию эффектов полиморфных локусов *BDNF* в зависимости от перенесенной инфекции COVID-19, а также модулирующую роль семейных факторов для *rs4971648* гена *NRXN1*. Полученные результаты подтверждают контекст-зависимый характер генетических эффектов и подчеркивают значимость интегративного подхода при изучении тревожности.

Ключевые слова: тревожность, ген-средовые взаимодействия, *NRXN1*, *BDNF*, *HTR2A*, COVID-19

Цитирование: Еникеева Р.Ф., Казанцева А.В., Давыдова Ю.Д., Мустафин Р.Н., Лобаскова М.М., Малых С.Б., Хуснутдинова Э.К. Роль полиморфизмов генов *NRXN1*, *HTR2A* и *BDNF* в формировании ситуативной и личностной тревожности. *Biomics*. 2025. 17(4). 298-307. DOI: 10.31301/2221-6197.bmcs.2025-26

© Авторы, Р.Ф. Еникеева, А.В. Казанцева, Ю.Д. Давыдова, Р.Н. Мустафин, М.М. Лобаскова, С.Б. Малых, Э.К. Хуснутдинова, 2025

The role of *NRXN1*, *HTR2A*, and *BDNF* gene polymorphisms in the development of State and Trait Anxiety

*R.F. Enikeeva^{1,2}, A.V. Kazantseva¹, Yu.D. Davydova¹, R.N. Mustafin¹,
M.M. Lobaskova³, S.B. Malykh^{3,5}, E.K. Khusnutdinov^{1,2,4}

¹Institute of Biochemistry and Genetics – Subdivision of the Ufa Federal Research Centre of the Russian Academy of Sciences, Ufa, Russia

²Bashkir State Medical University, Department of medical genetics and fundamental medicine, Ufa, Russia

³Psychological Institute of the Russian Academy of Education, Moscow, Russia

⁴Ufa University of Science and Technology, Laboratory of neurocognitive genomics, Ufa, Russia

⁵Lomonosov Moscow State University, Department of psychology, Moscow, Russia

*E-mail: enikeevarf@gmail.com

Resume

Anxiety represents a complex psychobiological phenotype whose development is determined by the interaction of genetic and environmental factors. The present study aimed to examine associations between polymorphisms in the *NRXN1*, *HTR2A*, and *BDNF* genes and levels of state and trait anxiety, as well as to evaluate gene–environment (GxE) interactions in a student cohort. The study included 1,011 mentally healthy university students from the Republic of Bashkortostan aged 17-21 years. State and trait anxiety levels were assessed using the Russian version of the State–Trait Anxiety Inventory (STAI). Genotyping of *NRXN1* (*rs1045881*, *rs4971648*), *HTR2A* (*rs6311*), and *BDNF* (*rs6265*, *rs7124442*) polymorphisms were performed using KASP-PCR. Women exhibited significantly higher levels of both state and trait anxiety. No significant differences in anxiety levels were observed between ethnic groups. No main genetic effects were detected for *NRXN1* or *HTR2A* polymorphisms. In contrast, carriage of the *BDNF rs6265*A (Met)* allele was associated with lower trait anxiety, whereas the *T* allele of *rs7124442* was associated with higher state anxiety. GxE analysis revealed an inversion of *BDNF* polymorphism effects depending on prior COVID-19 infection, as well as a moderating role of family-related factors for the *NRXN1 rs4971648* polymorphism. These findings support the context-dependent nature of genetic effects and underscore the importance of integrative approaches in anxiety research.

Keywords: anxiety, gene–environment interactions, *NRXN1*, *BDNF*, *HTR2A*, COVID-19

Citation: Enikeeva R.F., Kazantseva A.V., Davydova Yu.D., Mustafin R.N., Lobaskova M.M., Malykh S.B., Khusnutdinova E.K. The role of *NRXN1*, *HTR2A*, and *BDNF* gene polymorphisms in the development of State and Trait Anxiety. *Biomics*. 2025. 17(4). 298-307. DOI: 10.31301/2221-6197.bmcs.2025-26 (In Russian)

© **The Authors**, R.F. Enikeeva, A.V. Kazantseva, Yu.D. Davydova, R.N. Mustafin, M.M. Lobaskova, S.B. Malykh, E.K. Khusnutdinova, 2025

Список сокращений

ANOVA – однофакторный дисперсионный анализ

BDNF – нейротрофический фактор головного мозга

NRXN1 –нейрексин-1

HTR2A – серотониновый рецептор 2A-типа

COVID-19 – коронавирусная инфекция 2019 года

GxE – ген-средовые взаимодействия

KASP-PCR – конкурентная аллель-специфичная полимеразная цепная реакция

ЛТ – личностная тревожность

СТ – ситуативная тревожность

STAI – State–Trait Anxiety Inventory (шкала ситуативной и личностной тревожности Ч.Д. Спилберга)

Введение

Психическое здоровье населения является критически важным ресурсом для обеспечения национальной безопасности, инновационного

развития и социально-экономической стабильности Российской Федерации. В условиях современных глобальных вызовов, включая последствия пандемии COVID-19 и социально-политической нестабильности,

отмечается устойчивый рост распространенности тревожных расстройств и субклинических тревожных состояний среди различных групп населения [WHO, 2022]. Высокий уровень тревожности ассоциирован не только со снижением качества жизни, академической успеваемости и профессиональной адаптации, но и является значимым предиктором развития более тяжелых аффективных расстройств, коморбидной соматической патологии и суицидального поведения, что обуславливает существенные социально-экономические потери для общества в целом [GBD 2019 Collaborators, 2022]. Согласно современным представлениям, тревожность является гетерогенным конструктом, ключевыми компонентами которого выступают ситуативная тревожность (СТ), отражающая острую реакцию на стрессовые обстоятельства, и личностная тревожность (ЛТ), представляющая собой стабильную индивидуальную характеристику, предрасполагающую к восприятию широкого круга ситуаций как угрожающих [Spielberger, 1983].

Тревожность как психологический феномен имеет сложную, полигенную и многофакторную природу. На ее проявление влияет совокупность факторов: от генетической предрасположенности (наследуемость 30–50%) до психосоциальных и средовых переменных, таких как стиль воспитания, детский стресс, социально-экономический статус, культурный контекст, пол, образование, вредные привычки и хронические заболевания [Polderman и др., 2015].

Современные литературные данные указывают на то, что нейробиологической основой тревожных состояний является сложный дисбаланс в системах нейротрансмиссии и нарушения синаптической пластичности [Tovote, Fadok, Luthi, 2015]. Ключевую роль в этом процессе играет серотонинергическая система, дисфункция которой напрямую связана с модуляцией эмоциональных реакций. Помимо этого, значительный вклад вносят нарушения в ГАМК-ергическом торможении и избыточная активность глутаматергической системы, что приводит к повышенной возбудимости нейронных сетей [Ressler, Nemeroff, 2020]. На более глубинном уровне эти изменения опосредованы сбоями в нейротрофических процессах (таких как синтез нейротрофического фактора головного мозга BDNF) и механизмах клеточной адгезии, которые критически важны для формирования и стабилизации нейронных связей [Park, Poo, 2013]. В качестве примеров генов, реализующих регуляцию психоэмоциональных процессов на различных уровнях, включая нейромедиаторную передачу, синаптическую организацию и нейропластичность, могут быть рассмотрены гены *HTR2A*, *NRXN1* и *BDNF*. Так, ген

HTR2A, кодирующий серотониновый рецептор 2A-типа, опосредует регуляцию аффективной сферы, модулируя эмоциональную реактивность и механизмы когнитивного контроля [Celada et al., 2013]. Будучи критическим компонентом серотонинергической системы, данный рецептор участвует в поддержании баланса процессов возбуждения и торможения в ЦНС, обуславливая формирование устойчивых паттернов эмоционального ответа на стрессовые стимулы [Gong, 2025]. Ген *NRXN1*, ответственный за синтез белка нейрексина-1, выступает ключевым пресинаптическим организатором синаптогенеза [Castronovo et al., 2020]. Обеспечивая формирование и стабильность межнейронных соединений, он детерминирует точность синаптической передачи и координированную активность нейронных ансамблей, что является фундаментальной основой для интеграции сенсорной информации и становления эмоциональных процессов [Castronovo et al., 2020]. Ген *BDNF* (нейротрофический фактор головного мозга) реализует регуляторную функцию в процессах нейрогенеза, клеточного выживания и дифференцировки нейронов [Mitre et al., 2025]. Ключевым аспектом его активности является поддержание долговременной синаптической пластичности, которая составляет нейрофизиологический субстрат для процессов обучения, консолидации памяти и поведенческой адаптации к стрессовым воздействиям [Mitre et al., 2025]. Несмотря на значительный прогресс в изучении отдельных аспектов, современные исследования тревожности остаются фрагментированными. Ощущается острая нехватка комплексных междисциплинарных работ, которые интегрировали бы данные психологического тестирования, молекулярно-генетического анализа и оценки средовых влияний в рамках единой модели на репрезентативных выборках. Восполнение этого пробела является актуальной задачей, поскольку именно межфакторное взаимодействие, а не изолированные влияния, определяет индивидуальный профиль уязвимости к тревожным состояниям. Таким образом, целью данного исследования является комплексный анализ роли полиморфизмов генов *NRXN1*, *HTR2A* и *BDNF* и их взаимодействия с психосоциальными факторами в формировании ситуативной и личностной тревожности.

Материалы и методы

В исследовании приняли участие 1011 психически здоровых студентов высших учебных заведений Республики Башкортостан в возрасте от 17 до 21 года (средний возраст – 20,99±1,4 года). Участники были отобраны с различных факультетов гуманитарного, естественно-научного и технического профилей: женщины составили 80% (n = 805), мужчины – 20% (n = 206). Распределение по

этнической принадлежности было следующим: татары – 53% (n = 536), русские – 23% (n = 233), башкиры – 16% (n = 162), лица смешанной этнической принадлежности – 8% (n = 81). Испытуемые заполнили социально-демографическую анкету, включающую информацию о возрасте, поле, национальности (до трех этносов), семейном положении, количестве детей в семье, стиле воспитания, уровне дохода семьи, статусе курения, знании родных языков (русского, башкирского, татарского и др.), а также о наличии психических и соматических заболеваний у родственников. Студенты, принимающие участие в эксперименте, не состояли на диспансерном наблюдении у психиатра или нарколога, не принимали психоактивные вещества и предоставили добровольное информированное согласие на участие в исследовании. Анкетирование и психологическое тестирование проводились в условиях анонимности и конфиденциальности. Для минимизации влияния внешних факторов процедуры осуществлялись в утренние часы в спокойной обстановке без присутствия посторонних лиц. Для оценки уровней ситуативной и личностной тревожности применялась русскоязычная адаптация опросника State-Trait Anxiety Inventory (STAI) Ч. Д. Спилбергера в версии Ю.Л.Ханина [Ханин, 1976]. Методика состоит из двух шкал по 20 утверждений каждая. Шкала ситуативной тревожности оценивает текущее эмоциональное состояние респондента, включая воспринимаемое напряжение и тревогу в момент обследования. Шкала личностной тревожности измеряет устойчивую индивидуальную склонность воспринимать широкий круг объективно безопасных ситуаций как несущих угрозу, что проявляется в состояниях повышенной тревоги. Ответы респондентов оценивались по 4-балльной шкале Ликерта; суммарные баллы по каждой шкале варьировались от 20 до 80, с более высокими значениями, указывающими на повышенный уровень тревожности.

Для молекулярно-генетического анализа у всех участников была выделена геномная ДНК из 10 мл периферической венозной крови (антикоагулянт - ЭДТА) методом фенольно-хлороформной экстракции по Mathew [Mathew, 1984]. Качество и концентрация ДНК оценивались спектрофотометрически с использованием прибора NanoDrop 1000 (ThermoFisher Scientific, США). Образцы ДНК хранились при -20°C до генотипирования.

Генотипирование проводилось для трех кандидатных генов, вовлеченных в регуляцию нейротрансмиссии и нейропластичности: *NRXN1* (нейрексин-1), *HTR2A* (ген серотонинового рецептора 2A-типа) и *BDNF* (ген нейротрофического фактора головного мозга). Анализ полиморфных вариантов

выполнялся методом конкурентной аллель-специфичной полимеразной цепной реакции в реальном времени (KASP-PCR) на амплификаторе Bio-Rad CFX96 (США).

Статистический анализ выполнялся с использованием программ SPSS Statistics 26.0 (IBM Corp., США) и PLINK 1.9. Нормальность распределений оценивалась тестом Шапиро–Уилка. Для межгрупповых сравнений применялись t-критерий Стьюдента и однофакторный дисперсионный анализ (ANOVA). Влияние генетических и средовых факторов, а также их взаимодействий на показатели тревожности моделировалось с помощью множественной линейной регрессии. Критический уровень значимости принимался равным $p < 0,05$.

Результаты и обсуждение

Анализ распределения показателей ситуативной и личностной тревожности выявил нормальный характер распределения данных по обеим шкалам (тест Шапиро–Уилка: $p > 0,05$), что позволило применять параметрические методы статистики. Средние значения продемонстрировали умеренный общий уровень тревожности в выборке: СТ составила $42,15 \pm 9,8$ балла, тогда как ЛТ – $45,32 \pm 10,2$ балла. При этом клинически значимый высокий уровень СТ (> 45 баллов) был зафиксирован у 38% обследуемых, а высокий уровень ЛТ (> 50 баллов) – у 32% участников.

Последующий статистический анализ подтвердил наличие значимых различий по полу для обоих исследуемых параметров. Женщины демонстрировали достоверно более высокие показатели как СТ ($43,8 \pm 9,5$ против $37,2 \pm 9,1$ у мужчин; $t = 8,42$, $p < 0,001$), так и ЛТ ($47,1 \pm 10,0$ против $39,5 \pm 9,7$; $t = 9,15$, $p < 0,001$). Анализ методом ANOVA не выявил статистически значимых различий в уровнях тревожности между основными этническими группами ($F = 1,24$, $p = 0,29$ для СТ; $F = 1,18$, $p = 0,31$ для ЛТ).

В рамках исследования было проведено генотипирование пяти полиморфных локусов: *rs1045881* и *rs4971648* гена *NRXN1*, *rs6311* гена *HTR2A*, а также *rs6265 (Val66Met)* и *rs7124442* гена *BDNF*. Во всех случаях распределение генотипов соответствовало равновесию Харди-Вайнберга, что свидетельствует о репрезентативности исследуемой выборки и отсутствии систематических ошибок при проведении анализа.

Сравнительный анализ выявил достоверные различия в распределении аллельных частот между основными этническими группами. В частности, частота аллеля *G* в полиморфизме *rs1045881* гена *NRXN1* достигала максимума в группе татар (41%) по сравнению с русскими участниками (35%; $\chi^2 = 4,12$, $p =$

0,042). Что касается остальных исследуемых локусов – *rs4971648* (*NRXN1*), *rs6311* (*HTR2A*), *rs6265* и *rs7124442* (*BDNF*) (таблица 1), то для них статистически значимых различий в распределении аллельных частот между основными этническими группами выявлено не было ($p > 0,05$ для всех сравнений).

Для оценки вклада социо-демографических и психологических детерминант был применен метод корреляционного анализа и однофакторный дисперсионный анализ с коррекцией на пол и возраст,

что позволило выявить специфические паттерны ассоциаций для ситуативной и личностной тревожности.

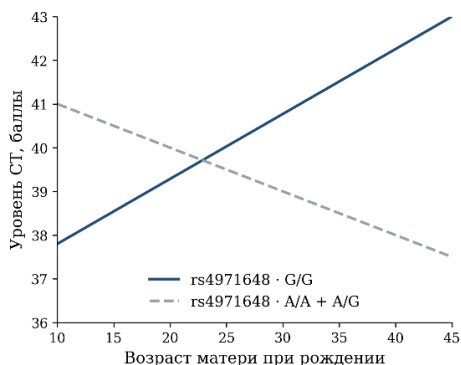
В случае ситуативной тревожности наиболее значимыми предикторами выступили стиль воспитания, в частности гиперопека со стороны родителей ($R = 0,20$, $p < 0,001$), низкий доход семьи ($F = 0,18$, $p = 0,002$) и курение ($F = 1,01$; $p = 0,04$). Для личностной тревожности ключевым фактором риска оказался пережитый в детстве стресс ($F = 0,22$, $p < 0,001$).

Таблица 1. Основные характеристики исследованных локусов

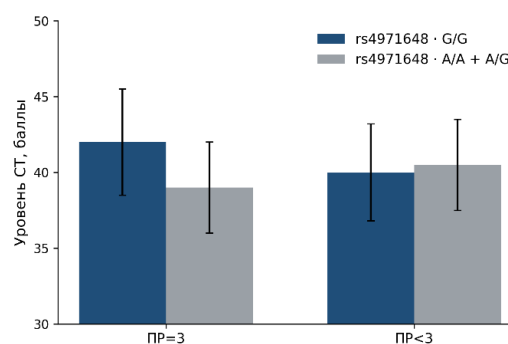
SNP	Хромосома	Ген	Локализация в гене	Минорный аллель	Мажорный аллель
rs6311	13	HTR2A	Интрон 2	G	C
rs6265	11	BDNF	Экзон	A	G
rs7124442	11	BDNF	3'-UTR	T	C
rs1045881	2	NRXN1	3'-UTR	T	C
rs4971648	2	NRXN1	Интрон 5	A	G

В настоящем исследовании был проведен анализ ассоциаций полиморфных локусов *rs1045881* (3'-нетранслируемая область) и *rs4971648* (интрон) гена *NRXN1* с уровнями ситуативной и личностной тревожности. Анализ неравновесия по сцеплению выявил отсутствие сцепления между локусами ($D' < 0,1$; физическое расстояние > 190 т.п.н.), что исключило проведение гаплотипического анализа. Линейный регрессионный анализ не выявил основных генетических эффектов ни одного из полиморфных локусов на любые измерения тревожности после коррекции на множественные сравнения. Однако множественный регрессионный анализ с учетом пола

в качестве ковариаты выявил модулирующие эффекты средовых факторов в отношении ситуативной тревожности. Аллель *rs4971648**A был ассоциирован со снижением уровня тревожности у младших детей в семье ($\beta = -3,08$; $P = 0,036$) (рисунок 1а) и у лиц, рожденных матерями старшего возраста ($\beta = -0,22$; $P = 0,009$) (рисунок 1б). Полученные данные впервые свидетельствуют о вовлеченности гена *NRXN1* в межиндивидуальные различия ситуативной тревожности исключительно через генные ген-средовые взаимодействия при отсутствии прямых генетических эффектов.



а



б

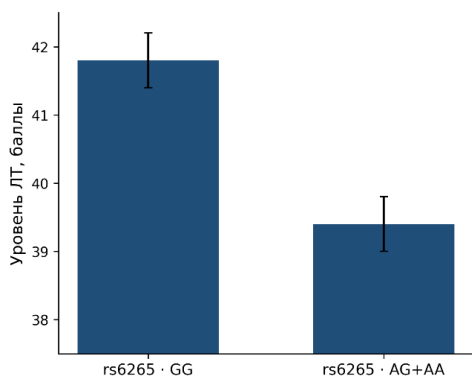
Рисунок 1. Средние значения уровня СТ, обусловленные наличием определенного полиморфного варианта в локусе *rs4971648* в гене *NRXN1*. ПР – порядок рождения.

Figure 1. Average CT levels due to the presence of a specific polymorphic variant at the *rs4971648* locus in the *NRXN1* gene. PR is the order of birth.

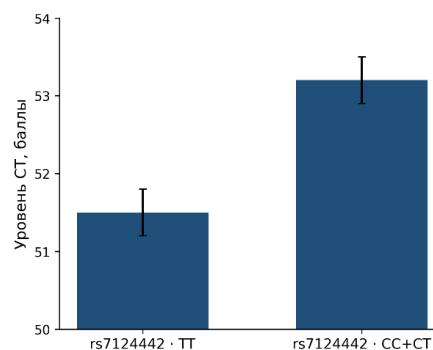
На следующем этапе исследования был проведен анализ ассоциаций однонуклеотидного полиморфизма *rs6311* (интрон) гена рецептора серотонина *5-HT2A* с исследуемыми фенотипическими признаками. Линейный регрессионный анализ с учетом соответствующих ковариат не выявил статистически значимых эффектов. Таким образом, в данной выборке не было обнаружено достоверных свидетельств ассоциации полиморфизма *rs6311* гена *5-HT2A* с тревожностью.

Последующий линейный регрессионный анализ ассоциаций полиморфных локусов *rs6265* (*Val66Met*,

экзон) и *rs7124442* (3'-нетранслируемая область) гена *BDNF* с показателями тревожности показал наличие статистически значимого эффекта для полиморфизма *rs6265*. Носительство аллеля *A* (*Met*) было ассоциировано со снижением уровня личностной тревожности ($\beta = -1,75$; $P = 0,020$; $r^2 = 0,042$) (рисунок 2а). Для полиморфизма *rs7124442* выявлен противоположный эффект: носители аллеля *T* демонстрировали повышение уровня ситуативной тревожности ($\beta = 1,27$; $P = 0,030$; $r^2 = 0,038$) (рисунок 2б).



а



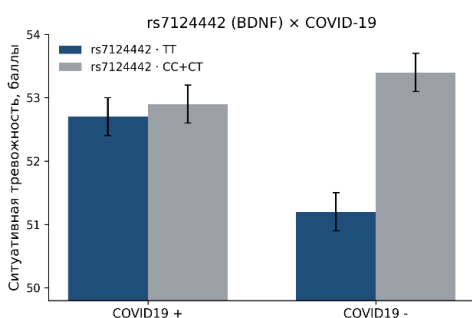
б

Рисунок 2. Средние значения ситуативной (СТ) и личностной тревожности (ЛТ) в зависимости от полиморфных вариантов *rs6265* и *rs7124442* гена *BDNF* в общей выборке.

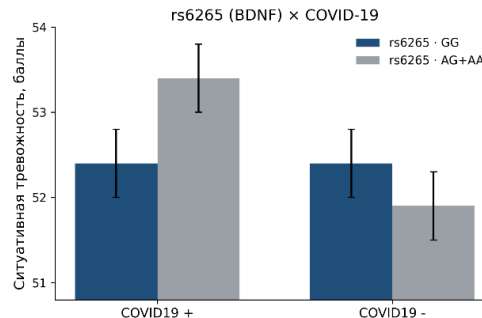
Figure 2. Average values of state (CT) and trait anxiety (ЛТ) depending on polymorphic variants *rs6265* and *rs7124442* of the *BDNF* gene in the general sample.

Анализ ген-средовых взаимодействий выявил значимые эффекты совместного влияния исследованных генетических локусов и перенесенной инфекции COVID-19 на показатели тревожности. Для полиморфизма *rs6265* установлено, что носители аллеля *A*, перенесшие COVID-19, демонстрируют

повышенный уровень личностной тревожности ($\beta = 6,35$; $P = 0,010$; $r^2 = 0,057$) (рисунок 3б). В то же время для полиморфизма *rs7124442* у носителей аллеля *T*, перенесших инфекцию, наблюдается снижение уровня ситуативной тревожности ($\beta = -3,17$; $P = 0,040$; $r^2 = 0,049$) (рисунок 3а).



а



б

Рисунок 3. Средние значения ситуативной тревожности в зависимости от генотипов *rs7124442* и *rs6265* гена *BDNF* с учетом перенесенной инфекции COVID-19. Представлены эффекты взаимодействия генетического варианта и факта перенесенного заболевания (COVID-19+ / COVID-19–).

Figure 3. Average values of state anxiety depending on the genotypes *rs7124442* and *rs6265* of the *BDNF* gene, taking into account COVID-19 infection. The effects of the interaction of a genetic variant and the fact of a previous disease (COVID-19+ / COVID-19–) are presented.

Полученные результаты позволяют рассматривать тревожность как комплексный психологический конструкт, формирование которого определяется сочетанием индивидуальных биологических особенностей и социо-демографических факторов. Статистически значимые гендерные различия, обнаруженные в нашем исследовании (более высокие показатели СТ и ЛТ у женщин), согласуются с данными эпидемиологических работ. Так, у женщин риск развития тревожности в целом стабильно выше: женско-мужское соотношение по распространенности тревожных расстройств достигает примерно 1,7:1 [McLean et al., 2011]. Одним из возможных объяснений являются биологические и нейрофизиологические различия между полами. Исследования, посвященные гендерным аспектам тревожности, демонстрируют особенности функционирования ключевых стресс-реализующих систем – гипоталамо-гипофизарно-надпочечниковой (ГГН) оси, миндалевидного тела и префронтальной коры, а также гормональной регуляции, включающей эстроген и прогестерон [Bangasser, Wiersielis, 2022]. Эти факторы могут способствовать повышенной стресс-реактивности и закреплению тревожных поведенческих паттернов. Социокультурные аспекты играют не менее значимую роль в формировании гендерных различий в тревожности. Так, ряд исследований подтверждает, что девочки и молодые женщины статистически чаще сталкиваются с хроническим стрессом, экономической уязвимостью, гендерной дискриминацией и насилием, а именно эти факторы ассоциированы с повышенными уровнями тревоги и депрессии [Shawon et al., 2024]. Интересно, что СТ, как состояние, оказалась чувствительным к текущим жизненным обстоятельствам – низкому доходу, курению и, что особенно важно, к стилю воспитания (гиперопеке). В то же время ЛТ, как устойчивая черта, была прочно ассоциирована с фундаментальным опытом раннего развития (пережитым в детстве стрессом). Примечательно отсутствие значимых различий в уровне тревожности между изученными этническими группами, что может говорить об универсальности базовых механизмов тревоги. Однако выявленные различия в частоте минорного аллеля полиморфного локуса *rs1045881* гена *NRXN1* между этими же группами подчеркивает важность учета популяционной структуры при проведении генетических исследований.

Переходя к результатам генетического анализа, важно выделить несколько ключевых аспектов. Отсутствие ассоциаций для *rs6311* гена *HTR2A*, а также отсутствие основного эффекта для полиморфных вариантов гена *NRXN1*, соответствует типичной картине, наблюдаемой в исследованиях генов-кандидатов. Небольшие по мощности

полиморфизмы редко демонстрируют устойчивые эффекты в выборках ограниченного объема, поскольку их вклад в вариацию психометрических показателей обычно минимален или проявляется только при взаимодействии со средовыми факторами [Duncan, Pollastri, 2021]. Кроме того, возможна ситуация, когда изучаемые варианты действительно не демонстрируют значимых ассоциаций в конкретной популяции из-за особенностей ее генетической структуры или ковариативных характеристик.

На фоне отсутствия основных эффектов для ряда изученных локусов особенно интересными кажутся результаты, полученные для гена *BDNF*. Аллель *rs6265*A* (*Met*), ассоциированный со снижением секреции зрелого белка *BDNF* [Urbano et al., 2023], в данном исследовании был ассоциирован со снижением уровня ЛТ. Несмотря на то, что *Met*-аллель *BDNF* нередко рассматривается как маркер уязвимости, ее эффект контекст-зависим. В условиях низкого стресса, а в рамках данной работы были изучены студенты без диагноза «тревожное расстройство», где тревожность рассматривается как черта личности, *Met* может сопровождаться умеренной эмоциональной реактивностью и более стабильным фоном тревожности. Современные работы показывают, что *Val66Met* ведет себя скорее как «аллель пластичности», демонстрируя неблагоприятные эффекты лишь при хроническом стрессе, тогда как в нейтральной среде возможна обратная ассоциация с уровнем тревожности [Chen et al., 2015]. Таким образом, понимание роли *Met*-аллели требует учета динамики внешних факторов и индивидуальных особенностей среды.

Наиболее примечательные результаты исследования относятся к анализу ген-средовых взаимодействий. Данные по гену *NRXN1*, ключевому регулятору формирования синапсов, показали, что его вариант *rs4971648*A* ассоциирован со снижением тревожности исключительно в специфических условиях: у младших детей в семье и у лиц, рожденных матерями старшего возраста. Этот результат служит иллюстрацией концепции дифференциальной чувствительности: рассматриваемый аллель, вероятно, не может быть отнесен к категории «генов низкой тревожности» в прямом смысле, а скорее представляет собой вариант, повышающий пластичность нервной системы и ее восприимчивость к благоприятным характеристикам среды (например, к более опытному и стабильному родительскому поведению). С точки зрения возможных биологических механизмов, полученные результаты могут отражать роль *NRXN1* в формировании и поддержании синаптической пластичности в корково-лимбических цепях, участвующих в регуляции

тревожности. *NRXN1*, будучи пресинаптическим адгезивным белком, образует транс-синаптические комплексы с нейрוליгинами, которые обеспечивают сборку и функциональную организацию глутаматергических и ГАМК-ергических синапсов, а также участвуют в поддержании синаптической пластичности [Trotter et al., 2023]. В этих условиях генетический полиморфизм, затрагивающий регуляцию гена *NRXN1*, может усиливать чувствительность нервной системы к качеству раннего семейного окружения. Характер средовых условий, в которых проявляется «защитный» эффект *rs4971648*А*, также согласуется с моделью дифференциальной чувствительности. Ряд популяционных исследований показывает, что более старший материнский возраст нередко сочетается с большей эмоциональной зрелостью, лучшей подготовленностью к материнству и большими социальными и материальными ресурсами [Gazzola et al., 2024]. Аналогично, исследования по порядку рождения показывают, что младшие дети получают опыт воспитания уже более «обученных» родителей и, нередко, дополнительную поддержку со стороны старших братьев и сестер [Prime et al., 2020].

Особый интерес представляют выявленные GxE-взаимодействия, демонстрирующие инверсию эффектов генетических вариантов гена *BDNF* в зависимости от перенесенной инфекции COVID-19. Аллель *A (Met)* локуса *rs6265*, ассоциированный со снижением уровня личностной тревожности в общей выборке, у переболевших COVID-19 демонстрировал противоположный эффект и выступал маркером повышенной личностной тревожности. Данный результат может быть связан с тем, что в условиях физиологической нормы сниженная активность-зависимая секреция *BDNF* способствует относительной стабильности нейронных сетей, тогда как при выраженном биологическом стрессе (нейровоспаление, гипоксия) эта особенность может ограничивать нейропластический и восстановительный потенциал нервной ткани [Gray et al., 2017]. Обратная картина наблюдалась для полиморфизма *rs7124442*: аллель *T*, ассоциированный с повышенной ситуативной тревожностью в общей выборке, у переболевших COVID-19 соответствовал более низкому уровню данного показателя. Вероятно, повышенная нейрональная реактивность, характерная для носителей данного аллеля, в постинфекционном контексте могла способствовать более эффективной мобилизации адаптационных механизмов, что проявлялось снижением ситуативной тревожности.

Заключение

Представленные данные подчеркивают необходимость комплексных междисциплинарных исследований, включающих крупные выборки,

широкие панели генетических маркеров, продвинутые статистические модели (GWAS, PGS, структурное моделирование) и детальный учет средовых факторов. Для дальнейших работ целесообразно рассматривать динамику тревожности в лонгитюдном дизайне, а также уделить внимание эпигенетическим механизмам, которые могут являться ключевым звеном в объяснении устойчивых эффектов раннего стресса и перенесенной инфекции.

В работе использовались образцы биологических материалов человека, предоставленные Институтом биохимии и генетики Уфимского федерального исследовательского центра Российской академии наук (Центр коллективного пользования «Коллекция биологических материалов человека Института биохимии и генетики Уфимского научного центра Российской академии наук», регистрационный номер ЦКП 499346). Исследование выполнено в рамках темы государственного задания Института биохимии и генетики Уфимского федерального исследовательского центра Российской академии наук (регистрационный номер 10220405000749).

Литература

1. Ханин Ю.Л. Краткое руководство к применению шкалы реактивной и личностной тревожности Ч.Д. Спилбергера. Л.: ЛНИИФК, 1976.
2. Castronovo P, Baccarin M, Ricciardello A et al. Phenotypic spectrum of NRXN1 mono- and bi-allelic deficiency: A systematic review. *Clinical Genetics*. 2020. 97(1). 125-137. DOI: 10.1111/cge.13537
3. Celada P, Puig MV, Amargós-Bosch M et al. The therapeutic role of 5-HT1A and 5-HT2A receptors in depression. *Progress in Neuro-Psychopharmacology Biological Psychiatry*. 2013. 45. 23–33. DOI: 10.1016/j.pnpbp.2013.04.010
4. Chen J, Yu J, Liu Y et al. BDNF Val66Met, stress, and positive mothering: Differential susceptibility model of adolescent trait anxiety. *Journal of Anxiety Disorders*. 2015. 34. 78-85. DOI: 10.1016/j.janxdis.2015.06.002
5. Duncan LE, Pollastri AR. Gene-environment interactions in anxiety disorders: The importance of polygenic risk scores and environmental exposures. *Current Psychiatry Reports*. 2021. 23(12). 82. DOI: 10.1007/s11920-021-01292-5
6. Gazzola V, Marzocchi GM, Pasian MS et al. Advanced Maternal Age: A Scoping Review about the Psychological Impact on Mothers, Infants, and Their Relationship. *Behavioral Sciences*. 2024. 14(3). 147. DOI: 10.3390/bs14030147
7. GBD 2019 Mental Disorders Collaborators. Global prevalence and burden of anxiety disorders in 204 countries and territories in 2019. *Lancet Psychiatry*.

2022. 9(2). 137–150. DOI: 10.1016/S2215-0366(21)00399-3
8. Gray JD, Rubin TG, Hunter RG et al. Translational profiling of stress-induced neuroplasticity in the CA3 pyramidal neurons of BDNF Val66Met mice. *Molecular and Cellular Neuroscience*. 2017. 79. 1-9. DOI: 10.1016/j.mcn.2016.11.005
 9. Mathew CGP. DNA extraction and gel electrophoresis. *Methods in Molecular Biology*. 1984. 2. 31-34. DOI: 10.1385/0-89603-064-4:31
 10. McLean CP, Asnaani A, Litz BT et al. Gender differences in anxiety disorders: Prevalence, course of illness, comorbidity and burden of illness. *Journal of Psychiatric Research*. 2011. 45(8). 1027-1035. DOI: 10.1016/j.jpsychires.2011.03.006
 11. Mitre M, Mariga A, Chao MV. From Synaptic Plasticity to Neurodegeneration: BDNF as a Transformative Target in Medicine. *Intern. J. Molecular Sciences*. 2025. 26(9). 4271. DOI: 10.3390/ijms26094271
 12. Park H, Poo MM. Neurotrophin regulation of neural circuit development and function. *Nature Reviews Neuroscience*. 2013. 14(1). 7–23. DOI: 10.1038/nrn3379
 13. Polderman TJC, Benyamin B, de Leeuw CA et al. Meta-analysis of the heritability of human traits based on fifty years of twin studies. *Nature Genetics*. 2015. 47(7). 702–709. DOI: 10.1038/ng.3285
 14. Prime H, Plamondon A, Browne DT. A meta-analysis of the relation between family structure and child and adolescent mental health: The role of birth order and sibling relationships. *Journal of Family Psychology*. 2020. 34(8). 1039-1050. DOI: 10.1037/fam0000746
 15. Shawon MSR, Hossain FB, Hasan M et al. Gender differences in the prevalence of anxiety and depression and care seeking for mental health problems in Nepal: Analysis of nationally representative survey data. *Cambridge Prisms: Global Mental Health*. 2024. 11. e46. DOI: 10.1017/gmh.2024.37
 16. Spielberger CD. Manual for the State-Trait Anxiety Inventory (STAI). Palo Alto, CA: Consulting Psychologists Press, 1983.
 17. Tovote P, Fadok JP, Lüthi A. Neuronal circuits for fear and anxiety. *Nature Reviews Neuroscience*. 2015. 16(6). 317–331. DOI: 10.1038/nrn3945
 18. Trotter JH, Feng Y, Touraev K et al. Neurexins and neuroligins: a synaptic code for neuronal wiring revealed by studying protein diversity in neural systems. *Frontiers in Synaptic Neuroscience*. 2023. 15. 1181442. DOI: 10.3389/fnsyn.2023.1181442
 19. Urbano FJM, Lustenberger C, Castillo K et al. Brain-derived neurotrophic factor genetic polymorphism rs6265 and creativity. *PLOS One*. 2023. 18(9). e0291397. DOI: 10.1371/journal.pone.0291397
 20. World Health Organization. World mental health report: Transforming mental health for all. Geneva: World Health Organization, 2022.

References

1. Castronovo P, Baccarin M, Ricciardello A et al. Phenotypic spectrum of NRXN1 mono- and bi-allelic deficiency: A systematic review. *Clinical Genetics*. 2020. 97(1). 125-137. DOI: 10.1111/cge.13537
2. Celada P, Puig MV, Amargós-Bosch M et al. The therapeutic role of 5-HT1A and 5-HT2A receptors in depression. *Progress in Neuro-Psychopharmacology Biological Psychiatry*. 2013. 45. 23–33. DOI: 10.1016/j.pnpbp.2013.04.010
3. Chen J, Yu J, Liu Y et al. BDNF Val66Met, stress, and positive mothering: Differential susceptibility model of adolescent trait anxiety. *Journal of Anxiety Disorders*. 2015. 34. 78-85. DOI: 10.1016/j.janxdis.2015.06.002
4. Duncan LE, Pollastri AR. Gene-environment interactions in anxiety disorders: The importance of polygenic risk scores and environmental exposures. *Current Psychiatry Reports*. 2021. 23(12). 82. DOI: 10.1007/s11920-021-01292-5
5. Gazzola V, Marzocchi GM, Pasian MS et al. Advanced Maternal Age: A Scoping Review about the Psychological Impact on Mothers, Infants, and Their Relationship. *Behavioral Sciences*. 2024. 14(3). 147. DOI: 10.3390/bs14030147
6. GBD 2019 Mental Disorders Collaborators. Global prevalence and burden of anxiety disorders in 204 countries and territories in 2019. *Lancet Psychiatry*. 2022. 9(2). 137–150. DOI: 10.1016/S2215-0366(21)00399-3
7. Gray JD, Rubin TG, Hunter RG et al. Translational profiling of stress-induced neuroplasticity in the CA3 pyramidal neurons of BDNF Val66Met mice. *Molecular and Cellular Neuroscience*. 2017. 79. 1-9. DOI: 10.1016/j.mcn.2016.11.005
8. Khanin YuL. A brief guide to the application of the C.D. Spielberger scale of reactive and personal anxiety. L.: LNIIFK, 1976.
9. Mathew CGP. DNA extraction and gel electrophoresis. *Methods in Molecular Biology*. 1984. 2. 31-34. DOI: 10.1385/0-89603-064-4:31
10. McLean CP, Asnaani A, Litz BT et al. Gender differences in anxiety disorders: Prevalence, course of illness, comorbidity and burden of illness. *Journal of Psychiatric Research*. 2011. 45(8). 1027-1035. DOI: 10.1016/j.jpsychires.2011.03.006
11. Mitre M, Mariga A, Chao MV. From Synaptic Plasticity to Neurodegeneration: BDNF as a Transformative Target in Medicine. *Intern. J. Molecular Sciences*. 2025. 26(9). 4271. DOI: 10.3390/ijms26094271

12. Park H, Poo MM. Neurotrophin regulation of neural circuit development and function. *Nature Reviews Neuroscience*. 2013. 14(1). 7–23. DOI: 10.1038/nrn3379
13. Polderman TJC, Benyamin B, de Leeuw CA et al. Meta-analysis of the heritability of human traits based on fifty years of twin studies. *Nature Genetics*. 2015. 47(7). 702–709. DOI: 10.1038/ng.3285
14. Prime H, Plamondon A, Browne DT. A meta-analysis of the relation between family structure and child and adolescent mental health: The role of birth order and sibling relationships. *Journal of Family Psychology*. 2020. 34(8). 1039-1050. DOI: 10.1037/fam0000746
15. Shawon MSR, Hossain FB, Hasan M et al. Gender differences in the prevalence of anxiety and depression and care seeking for mental health problems in Nepal: Analysis of nationally representative survey data. *Cambridge Prisms: Global Mental Health*. 2024. 11. e46. DOI: 10.1017/gmh.2024.37
16. Spielberger CD. Manual for the State-Trait Anxiety Inventory (STAI). Palo Alto, CA: Consulting Psychologists Press, 1983.
17. Tovote P, Fadok JP, Lüthi A. Neuronal circuits for fear and anxiety. *Nature Reviews Neuroscience*. 2015. 16(6). 317–331. DOI: 10.1038/nrn3945
18. Trotter JH, Feng Y, Touraev K et al. Neurexins and neuroligins: a synaptic code for neuronal wiring revealed by studying protein diversity in neural systems. *Frontiers in Synaptic Neuroscience*. 2023. 15. 1181442. DOI: 10.3389/fnsyn.2023.1181442
19. Urbano FJM, Lustenberger C, Castillo K et al. Brain-derived neurotrophic factor genetic polymorphism rs6265 and creativity. *PLOS One*. 2023. 18(9). e0291397. DOI: 10.1371/journal.pone.0291397
20. World Health Organization. World mental health report: Transforming mental health for all. Geneva: World Health Organization, 2022.