

ВОВЛЕЧЕННОСТЬ ГЕНОВ СЕМЕЙСТВА НЕЙРОТРОФИНОВ В РАЗВИТИЕ МАТЕМАТИЧЕСКОЙ ТРЕВОЖНОСТИ

Р.Ф. ЕНИКЕЕВА^{3*}, А.В. КАЗАНЦЕВА¹, М.М. ЛОБАСКОВА², А.Р. РОМАНОВА³,
А.С. КАРУНАС^{1,3}, С.Б. МАЛЫХ², Т.Н. ТИХОМИРОВА², Э.К. ХУСНУТДИНОВА^{1,3}

¹ Институт биохимии и генетики УНЦ РАН, Уфа;

² ФГБНУ «Психологический институт РАО», Москва;

³ ФГБОУ ВПО «Башкирский государственный университет», Уфа

В статье представлены результаты анализа ассоциаций генов семейства нейротрофинов, вовлеченных в регуляцию синаптической пластичности, с индивидуальными различиями в математической тревожности (МТ). МТ, характеризующаяся эмоциональным напряжением и тревогой при решении математических задач, может обуславливать трудности в оперировании числовым материалом как в академических, так и в повседневных ситуациях. Целью настоящего исследования являлась оценка основного эффекта полиморфных локусов генов *BDNF* (*rs6265*, *rs56164415*) и *NTRK2* (*rs1387923*), а также эффекта гаплотипов в формировании МТ. Полученные в исследовании данные указывают на вовлеченность локуса *rs1387923* гена *NTRK2* в развитие межиндивидуальных различий в уровне МТ.

Ключевые слова: математическая тревожность, гены семейства нейротрофинов, нейротрофический фактор головного мозга, тирозинкиназный рецептор В, анализ генов-кандидатов.

Введение

В настоящее время математика становится все более важной в высокотехнологическом обществе. Даже повседневная жизнь требует от человека хороших математических знаний, которые, в свою очередь, являются основой любой инновационной научной деятельности и краеугольным камнем для развития всех связанных областей экономики: математики, инжиниринга, технологий и т.д. Таким образом, основные навыки математических вычислений являются важными предикторами жизненного успеха человека. Трудности в обучении математике встречаются у 6% детей школьного возраста (Gross-Tsur et al.,

1996) [15]. Такие трудности могут возникнуть в результате ряда факторов, одним из которых является математическая тревожность – состояние, при котором индивиды испытывают отрицательные эмоции, напряжение и стресс при оперировании числами и решении математических заданий в академических и повседневных ситуациях (Sparfeldt et al., 2013) [25].

Согласно литературным данным, повышенная МТ встречается у 4% студентов высшей школы (Chin, 2009) [9]. При этом, по данным самоотчетов, умеренная МТ отмечается у около 85% студентов высших образовательных учреждений. В целом ряде исследований показано, что индивиды с высокой МТ проявляли слабую успеваемость в решении сложных математических задач (Ashcraft et al., 2007) [6]. В свою очередь, трудности в обучении математике могут приводить к экстернализированным проблемам поведения (например, недостатку внимания и социальным проблемам) в большей степени у девочек (Wu et al., 2012) [28].

© Еникеева Р.Ф., Казанцева А.В., Лобаскова М.М., Романова А.Р., Карунас А.С., Малых С.Б., Тихомирова Т.Н., Хуснутдинова Э.К., 2017

* Для корреспонденции:

Еникеева Рената Фануровна,
мл.н.с. Башкирского государственного университета (Уфа),
E-mail: kanzafarova.renata@yandex.ru

Факторы, лежащие в основе индивидуальной предрасположенности к развитию МТ, – комплексные, включающие в себя социальные, генетические, личностные и когнитивные особенности. К социальному влиянию относится передача учителями некоторым ученикам своего собственного негативного отношения к математике под влиянием своей собственной МТ. Личностные факторы включают в себя низкую самооценку, недостаток опыта и влияние прошлого негативного опыта в решении математических задач. Когнитивные факторы связаны как с низкой эффективностью функционирования рабочей памяти, скорости переработки информации, интеллекта, так и с дефицитом знаний в одной или нескольких основополагающих частях математики (Тихомирова, Малых, 2017 [5]; Tikhomirova et al., 2017 [27]).

Было проведено множество близнецовых исследований, доказывающих роль наследственности в появлении трудностей в обучении математике: коэффициент наследуемости при этом составил 0,2–0,9 (Kovas et al., 2007) [17]. Согласно «гипотезе количественных черт» (к которым относятся и МТ), именно взаимодействие множественных генов с небольшим эффектом (менее 1%) с множественными средовыми факторами, также вносящими небольшой процент фенотипической вариации (менее 1%), детерминирует развитие количественных черт, в частности, высокой МТ (Docherty, 2011) [10].

К настоящему времени существуют единичные работы, выявляющие ассоциации полиморфных вариантов генов-кандидатов с развитием МТ, в частности, генов семейства нейрексинов (Казанцева с соавт., 2016) [2]. Вместе с тем исследования, направленные на выявление генов и систем, участвующих в формировании когнитивного функционирования и его нарушений посредством регуляции синаптической пластичности, косвенно указывают на возможную вовлеченность генов семейства нейротрофинов (в частности, нейротро-

фического фактора головного мозга и тирозинкиназного рецептора В) в формирование МТ.

Нейротрофический фактор головного мозга (*BDNF*) играет важную роль в процессах нейрогенеза и синаптической пластичности, является модулятором нейромедиации и вовлечен в регуляцию памяти и обучения (Hwang et al., 2006) [16]. Кроме того, этот белок участвует в разрушении кадгерин- β -катенинового комплекса и усилении мобильности клеточных везикул. Поскольку *BDNF* опосредует эффект повторяемого стресса на нейрогенез и выживание нейронов в гиппокампе, известно о снижении концентрации *BDNF* у лиц с повышенной тревожностью и депрессией (Канзафарова и др., 2015) [3].

Биологическая функция нейротрофического фактора головного мозга активируется после связывания с тирозинкинасным рецептором TrkB или рецептором p75NTR. Связывание *BDNF* с TrkB приводит к фосфорилированию остатков тирозина в домене рецептора TrkB и последующей активации различных внутриклеточных сигнальных каскадов (Reichardt, 2006) [22]. Существует три изоформы тирозинкиназного рецептора В: полный рецептор (активный, посредством которого происходит большинство действий *BDNF*) и два укороченных (отсутствует часть домена рецептора). Укороченная изоформа TrkB преобладает в головном мозге и функционирует как молекула клеточной адгезии, регулируя синаптическую пластичность и образуя гетеродимеры. Имеются данные о том, что передача сигналов *BDNF* нарушается вследствие образования гетеродимеров рецепторов (Eide et al., 1996) [13], что указывает на то, что укороченная форма TrkB также может выступать в качестве отрицательного модулятора сигналов *BDNF* (Dwivedi et al., 2010) [11]. Исследования, проведенные на животных, демонстрируют, что у мышей-нокаут по гену *NTRK2* повреждены процессы выживания и дифференцировки неокортикальных нейро-

нов, а также нарушены процессы обучения и поведения при стрессовых ситуациях (Кутлумбетова, 2014) [4].

При этом исследований вовлеченности генов *BDNF* и *NTRK2* в формирование тревожности, связанной с необходимостью выполнения математических задач, до настоящего времени не проводилось. Целью данного исследования являлась оценка основного эффекта полиморфных локусов генов *BDNF* (*rs6265*, *rs56164415*) и *NTRK2* (*rs1387923*), а также влияния гаплотипов на формирование МТ у здоровых индивидов.

Методика

В исследовании приняли участие 523 студента университетов Республики Башкортостан (средний возраст $20,99 \pm 3,32$ лет; 75,7% женщин), прошедших психологическое тестирование. Из них русских – 119, татар – 143, башкир – 94, удмуртов – 25, индивидов смешанной этнической принадлежности – 142. Все участники прошли анкетирование, идентифицирующее национальную принадлежность до трех поколений, порядок рождения и количество детей в семье, статус курения, стиль воспитания, наличие у близких родственников отягощенности по психическим заболеваниям, знание своего родного языка (башкирского, татарского и т.д.). Информация о стиле воспитания включала в себя такие вопросы об отношении родителей в семье, как: эпизоды плохого обращения в детстве, росли ли участники в полной семье, материальное положение семьи, а также уточнялся возраст матери при рождении ребенка. Все индивиды не состояли на учете у психиатра и/или нарколога и отрицали у себя отягощенную наследственность по психическим заболеваниям. От всех участников было получено добровольное информированное согласие на участие в исследовании. Общая выборка была разделена на шесть групп, в зависимости от этнической и половой принадлежности.

В качестве материала для исследования служили образцы ДНК, выделенные из ве-

нозной крови по методу Mathew (Mathew, 1984) [18]. Образцы ДНК получены из 10 мл венозной крови человека. В качестве антикоагулянта использовали 0,5 мл 0,5 М раствора этилендиаминтетрауксусной кислоты.

Для оценки уровня МТ был использован опросник «Revised Mathematics Anxiety Rating Scale» (MARS; Suinn & Taylor, 1988) [26], состоящий из 25 вопросов и адаптированный для студентов университетов в Психологическом институте РАО (Москва). Участникам было предложено прочитать ряд утверждений относительно уроков математики и оценить беспокойство, нервозность и волнение, которые они испытывали, с использованием пятибалльной шкалы Ликерта (1 = менее тревожный, 3 = довольно тревожный, 5 = очень тревожный).

Генотипирование полиморфных вариантов гена *NTRK2* (*rs1387923*) и *BDNF* (*rs6265* и *rs56164415*) проводили методом ПЦР с флуоресцентной детекцией (FLASH/RTAS, ФГУП «ГосНИИгенетика», г. Москва). Образцы ДНК амплифицировали в смеси двух пар последовательностей олигонуклеотидов, помеченных различными флуоресцентными красителями. Детекцию результатов проводили на амплификаторе с возможностью проведения анализа флуоресценции по конечной точке – «CFX96» («BioRad», США).

Для оценки основного эффекта полиморфных локусов генов-кандидатов, эффекта гаплотипов в вариации уровня МТ был проведен линейный регрессионный анализ в программе PLINK v.1.07. Гаплотипические блоки были сконструированы на основе метода доверительных интервалов (Gabriel et al., 2002) [14]; оценка неравновесия по сцеплению между маркерами (на основании критерия Левонтина, D') проведена с использованием программы Haploview 4.1.

Результаты и обсуждение

Результаты оценки распределения частот аллелей и генотипов полиморфных локусов гена *BDNF* (*rs6265* и *rs56164415*) и

NTRK2 (*rs1387923*) соответствовали распределению Харди – Вайнберга. Оценка распределения частот генотипов для всех локусов, а также позиции локусов представлены в таблице 1. Согласно данным проекта НарМар, частоты генотипов изу-

ченных маркеров в генах *BDNF* и *NTRK2* совпадали с таковыми для европейских популяций. Значения показателей уровня математической тревожности в изученной выборке подчинялись закону нормального распределения ($W=0,91$, $p=0,054$).

Таблица 1

Распределение частот аллелей и генотипов полиморфных локусов генов *BDNF* и *NTRK2* и тест Харди – Вайнберга

SNP	Позиция на хромосоме	Локализация в гене	Минорный/мажорный аллель	Частота генотипа			P _{HWE}
rs6265	27658369	Экзон 11	T/C	0,021	0,289	0,69	0,7257
rs56164415	27700188	5'-UTR	A/G	0,043	0,284	0,673	0,5269
rs1387923	85025721	3'-UTR	T/C	0,256	0,484	0,26	0,7755

Примечание: P_{HWE} – значение P-value для теста Харди – Вайнберга

В результате линейного регрессионного анализа была выявлена ассоциация полиморфного локуса *rs1387923* гена *NTRK2* с уровнем МТ в общей выборке ($\beta=-2,997$; $P_{FDR}=0,043$).

В данном исследовании не было обнаружено статистически значимых ассоциаций между локусами *rs6265* и *rs56164415* гена *BDNF* с фенотипическими вариациями в уровне МТ. Последующий стратификационный анализ, проведенный среди мужчин, женщин, индивидов татарской, русской, башкирской, удмуртской этнической принадлежности также не показал ассоциации изучаемых локусов с фенотипическими вариациями в уровне МТ. Анализ неравновесия по сцеплению между изученными локусами в гене *BDNF* не выявил наличие сильного неравновесия по сцеплению между локусами *rs6265* и *rs56164415* ($D'=57$). В связи с этим гаплотипический анализ не проводился.

Нейротрофический фактор головного мозга (*BDNF*) является важной сигнальной белковой молекулой, которая принимает участие в регуляции нейрогенеза, роста и выживаемости нейронов в центральной нервной системе. *BDNF* участвует в дифференциации нейронов, формировании синаптических контактов в процессе нейрогенеза; кроме того, он служит активным корректором метаболизма зрелых нейронов (Борисова с соавт., 2015) [1]. Одним из самых изученных локусов гена *BDNF* является *rs6265* (*Val66Met*).

Исследования, проведенные на культурах клеток гиппокампа, демонстрируют снижение секреции *BDNF* несущих аллель *Met* (Egan, 2003) [12]. Найдено, что аллель *Met* оказывает влияние на внутриклеточное распределение *BDNF* и его зависимость от поляризации секрецию. В то же время дефицит *BDNF* снижает пластичность нейронов, нарушает память и обучаемость,

уменьшает эффективность когнитивного функционирования (Chen et al., 2006) [8]. Предположительно аллель *Met* локуса *rs6265* можно рассматривать в качестве предрасполагающего к развитию высокой МТ.

Второй, рассмотренный в данной работе локус менее изучен. Локус *rs56164415* расположен в 5'-UTR области гена *BDNF*. В работе Xu (2014) при помощи метода *in silico* было обнаружено, что замена аллеля *rs56164415*С* на аллель *rs56164415*T* приводит к нарушению связывания фактора транскрипции *HINFP*, что, в свою очередь, может приводить к снижению эффективности трансляции *BDNF* в соматических, дендритных или аксональных областях нейронов (Xu et al., 2007) [29]. Следовательно, *rs56164415* может вносить вклад в фенотипическую корреляцию МТ. Несмотря на то, что существует большое количество литературных данных, подтверждающих связь локуса *rs6265* гена *BDNF* с различными психопатологиями и когнитивными нарушениями, результаты этих работ весьма неоднозначны.

Например, в одном из последних исследований, посвященных полиморфизму *rs6265*, было обнаружено, что генотип *rs6265*G/G*, кодирующий аминокислоту *Val*, был ассоциирован с симптомами тревоги и депрессии (Cagni et al., 2017) [7]. В то же время большинство исследователей склоняется к тому, что рисковым аллелем, лежащим в основе развития большого количества психопатологий, является аллель *rs6265*A*, кодирующий аминокислоту *Met* (Sarchiapone et al., 2008) [24]. Например, в работе Moreira et al. (2015) [19] была выявлена ассоциация генотипа *rs6265*A/A* с общим тревожным расстройством у индивидов из Бразилии.

Отсутствие ассоциаций локуса *rs6265* гена *BDNF* с вариациями в уровне МТ может объясняться наличием тесных GxE взаимодействий для данного маркера. Ранее было установлено, что носители аллеля *Met* более подвержены снижению когни-

тивных функций мозга под воздействием продолжительного бодрствования. Еще в одном исследовании констатируется, что носители генотипа *rs6265*G/G* лучше справляются с тревожными расстройствами при семейной терапии, чем носители аллеля *rs6265*A* (Chen et al., 2006) [8]. Ранее сообщалось об ассоциации аллеля *rs56164415*T* с болезнью Альцгеймера, бочковым амиотрофическим склерозом и шизофренией (Xu et al., 2017).

Известно, что связывание *BDNF* с тирозинкиназным рецептором В (*TrkB*) приводит к активации многих внутриклеточных сигнальных каскадов, а его нарушение может приводить к развитию психопатологий (Pillai, 2008) [21]. Поскольку функциональные работы, проведенные с участием человека и животных, свидетельствуют о корреляции снижения экспрессии гена тирозинкиназного рецептора В (*NTRK2*) в головном мозге у лиц с повышенной тревожностью (Pandey et al., 2008) [20], то можно предположить, что полиморфные варианты гена *NTRK2* могут быть ассоциированы с формированием черт тревожности.

Полученные в настоящем исследовании данные о вовлеченности полиморфного локуса *rs1387923* в гене *NTRK2* в фенотипическую вариацию уровня МТ согласуются с гипотезой о роли гена *NTRK2* и самого рецептора в проявлении стресс-реакции, тревожности и психопатологий, характеризующихся повышенной тревожностью, – суицидального поведения, депрессии, алкогольной зависимости (Xu et al., 2007) [29]. В частности, исследование лиц с суицидальным поведением продемонстрировало снижение экспрессии *NTRK2* в префронтальной коре и гиппокампе – структурах мозга, ассоциированных с регуляцией эмоционального поведения. В то же время Ribases et al. (2008) [23] с коллегами отметили вовлеченность гена *NTRK2* в вариации показателей по шкале «избегание ущерба» у лиц с расстройством питания на психологическом уровне.

Заключение

Таким образом, данные настоящего исследования согласуются с мнением, что синаптическая пластичность может оказывать влияние на развитие межиндивидуальных различий в уровне математической тревожности. Дальнейшие исследования в этом направлении необходимо проводить с учетом средовых факторов, оказывающих влияние на формирование тревожных состояний в целом и математической тревожности, в частности.

Работа выполнена при поддержке грантов Российского гуманитарного научного фонда 17-16-02009 а(р) Российского фонда фундаментальных исследований 17-29-02195. Исследование поддержано программой развития биоресурсных коллекций ФАНО.

Литература

1. Борисова О.А., Копейко Г.И., Малевич Т.В. Нейробиологический подход к изучению духовных переживаний // Психиатрия. – 2015. – № 1. – С. 39–43.
2. Казанцева А.В., Еникеева Р.Ф., Романова А.Р., Башкатов С.А., Галютдинова С.И., Тихомирова Т.Н., Малых С.Б., Хуснутдинова Э.К. Гены семейства нейрексинов (CNTNAP2 и NRXN1): их роль в развитии математической тревожности // Медицинская генетика. – 2016. – Т. 15. – № 11(173). – С. 17–23.
3. Канзафарова Р.Ф., Казанцева А.В., Хуснутдинова Э.К. Генетические и средовые аспекты наличия трудностей в обучении математике // Генетика. – 2015. – Т. 51. – № 1. – С. 1–9.
4. Кутлумбетова Ю.Ю. Изучение роли генов рецепторов нейропептидов, половых гормонов и семейства нейротрофинов в формировании свойств личности: дисс. на соискание ученой степени кандидата биологических наук. – Уфа, 2014.
5. Тихомирова Т.Н., Малых С.Б. Когнитивные основы индивидуальных различий в успешности обучения. – М.; СПб.: Нестор-История, 2017. – 312 с.
6. Ashcraft M.H., Moore A.M. Mathematics anxiety and the affective drop in performance // J. Psychoeducat. Assessment. – 2009. – Vol. 27. – No. 3. – P. 197–205.
7. Cagni F.C., Campêlo C.D., Coimbra D.G., et al. Association of BDNF Val66MET polymorphism with Parkinson's disease and depression and anxiety symptoms // J. Neuropsychiatry Clin. Neurosci. – 2017. – Vol. 29. – No. 2. – P. 142–147.
8. Chen Z.Y., Jing G.D., Bath K.G., Ieraci A., Lee F.S. Genetic variant BDNF (Val66Met) polymorphism alters anxiety-related behavior // Science. – 2006. – Vol. 314. – No. 5796. – P. 140–143.
9. Chin S. Mathematics anxiety in secondary students in England // Dyslexia. – 2009. – Vol. 15. – No. 1. – P. 61–68.
10. Docherty S.J., Kovas Y., Plomin R. Gene-environment interaction in the etiology of mathematical ability using SNP sets // Behav. Genet. – 2011. – Vol. 41(1). – P. 141–154.
11. Dwivedi Y. Brain-derived neurotrophic factor and suicide pathogenesis // Ann. Med. – 2010. – Vol. 42. – P. 87–96.
12. Egan M.F., Kojima M., Callicott J.H. et al. The BDNF val66met polymorphism affects activity dependent secretion of BDNF and human memory and hippocampal function // Cell. – 2003. – Vol. 112. – No. 2. – P. 257–269.
13. Eide E.F. Naturally occurring truncated TrkB receptors have dominant inhibitory effects on brain-derived neurotrophic factor signaling // J. Neurosci. – 1996. – Vol. 16. – P. 3123–3129.
14. Gabriel S.B., Schaffner S.E., Nguyen H., et al. The structure of haplotype blocks in the human genome // Science. – 2002. – Vol. 296. – No. 5576. – P. 2225–2229.
15. Gross-Tsur V., Manor O., Shalev R.S. Developmental dyscalculia: Prevalence and demographic features // Dev. Med. Child Neurol. – 1996. – Vol. 38(1). – P. 25–33.
16. Hwang I.K., Yoo K.Y., Jung B.K. et al. Correlations between brain derived neurotrophic factor in the gerbil hippocampus during normal aging // Exp. Neurol. – 2006. – Vol. 201(1). – P. 75–83.
17. Kovas Y., Haworth C.M., Harlaar N. et al. Overlap and specificity of genetic and environmental influences on mathematics and reading disability in 10 years old twins // J.

- Child Psychol. and Psychiatry. – 2007. – Vol. 48(9). – P. 914–922.
18. Mathew C.C. The isolation of high molecular weight eucariotic DNA // *Methods in Molecular Biology* / Ed. Walker J.M. – N-Y.: Human Press. – 1984. – Vol. 2. – P. 31–34.
 19. Moreira F.P., Fabião J.D., Bittencourt G., et al. The Met allele of BDNF Val66Met polymorphism is associated with increased BDNF levels in generalized anxiety disorder // *Psychiatr. Genet.* – 2015. – Vol. 25(5). – P. 201–207.
 20. Pandey G.N, Ren X., Rizavi H.S. et al. Brain-derived neurotrophic factor and tyrosine kinase B receptor signalling in post-mortem brain of teenage suicide victims // *Int. J. Neuropsychopharmacol.* – 2008. – Vol. 11(8). – P. 1047–1061.
 21. Pillai A., Mahadik P. Increased truncated TrkB receptor expression and decreased BDNF/TrkB signaling in the frontal cortex of reeler mouse model of schizophrenia // *Schizophrenia Research.* – 2008. – Vol. 100(1). – P. 325–333.
 22. Reichardt L.F. Neurotrophin-regulated signalling pathways // *Philos. Trans. R. Soc. Lond. B. Biol. Sci.* – 2006. – Vol. 361. – P. 1545–1564.
 23. Ribases M., Hervas A., Ramos-Quiroga J.A. et al. Association study of 10 genes encoding neurotrophic factors and their receptors in adult and child attention-deficit/hyperactivity disorder // *Biol. Psychiatry.* – 2008. – Vol. 63(10). – P. 935–945.
 24. Sarchiapone M., Carli V., Roy A., et al. Association of polymorphism (Val66Met) of brain-derived neurotrophic factor with suicide attempts in depressed patients // *Neuropsychobiology.* – 2008. – Vol. 57(3). – P. 139–145.
 25. Sparfeldt J.R., Rost D.H., Baumeister U.M., Christ O. Test anxiety in written and oral examinations // *Learning and Individual Differences.* – 2013. – Vol. 24. – P. 198–203.
 26. Suinn R.M., Taylor S., Edwards R.W. Suinn mathematics anxiety rating scale for elementary school students (MARS-E): psychometric and normative data // *Edu. Psychol. Meas.* – 1988. – Vol. 48. – P. 979–986.
 27. Tikhomirova T.N., Misozhnikova E.B., Malykh A.S., Gaydamashko I.V., Malykh S.B. Mathematical fluency in high school students // *Psychology in Russia: State of the Art.* – 2017. – Vol. 10(1). – P. 95–104.
 28. Wu S.S., Barth M., Amin H., et al. Math anxiety in second and third graders and its relation to mathematics achievement // *Front. Psychol.* – 2012. – Vol. 3. – P. 162. doi: 10.3389/fpsyg.2012.00162.
 29. Xu K., Anderson T.R., Neyer K.M. et al. Nucleotide sequence variation within the human tyrosine kinase B neurotrophin receptor gene: association with antisocial alcohol dependence // *The Pharmacogenomics Journal.* – 2007. – Vol. 7(6). – P. 368–379.

References

1. Borisova OA, Kopeyko GI, Malevich TV. Neyrobiologicheskiy podkhod k izucheniyu dukhovnykh perezhivaniy. *Psikhiatriya* 2015; 1:39–43 (In Russian).
2. Kazantseva AV, Yenikeeva RF, Romanova AR, Bashkatov SA, Galyautdinova SI, Tikhomirova TN, Malykh SB, Khusnutdinova EK. Geny semeystva neyrekxinov (CNTNAP2 i NRXN1): ikh rol' v razvitii matematicheskoy trevozhnosti. *Meditinskaya genetika* 2016; 15(11(173)):17–23 (In Russian).
3. Kanzafarova RF, Kazantseva AV, Khusnutdinova EK. Geneticheskiye i sredovyye aspekty nalichiya trudnostey v obuchenii matematike. *Genetika* 2015; 51(1):1–9 (In Russian).
4. Kutlumbetova YuYu. Izucheniye roli genov retseptorov neyropeptidov, polovykh gormonov i semeystva neyrotrofinov v formirovanii svoystv lichnosti: diss. na soiskaniye uchenoy stepeni kandidata biologicheskikh nauk. Ufa 2014 (In Russian).
5. Tikhomirova TN, Malykh SB. Kognitivnyye osnovy individual'nykh razlichiy v uspehnosti obucheniya. Moscow; St-Petersburg: Nestor-Istoriya 2017: 312 (In Russian).
6. Ashcraft MH, Moore AM. Mathematics anxiety and the affective drop in performance. *J Psychoeducat Assessment* 2009; 27(3):197–205.
7. Cagni FC, Campêlo CD, Coimbra DG, et al. Association of BDNF Val66MET polymorphism with Parkinson's disease and depression and anxiety symptoms.

- J Neuropsychiatry Clin Neurosci 2017; 29(2):142–147.
8. Chen ZY, Jing GD, Bath KG, Ieraci A, Lee FS. Genetic variant BDNF (Val66Met) polymorphism alters anxiety-related behavior. *Science* 2006; 314(5796):140–143.
 9. Chin S. Mathematics anxiety in secondary students in England. *Dyslexia* 2009; 15(1):61–68.
 10. Docherty SJ, Kovas Y, Plomin R. Gene-environment interaction in the etiology of mathematical ability using SNP sets. *Behav Genet* 2011; 41(1):141–154.
 11. Dwivedi Y. Brain-derived neurotrophic factor and suicide pathogenesis. *Ann Med* 2010; 42:87–96.
 12. Egan MF, Kojima M, Callicott JH et al. The BDNF val66met polymorphism affects activity dependent secretion of BDNF and human memory and hippocampal function. *Cell* 2003; 112(2):257–269.
 13. Eide EF. Naturally occurring truncated TrkB receptors have dominant inhibitory effects on brain-derived neurotrophic factor signaling. *J Neurosci* 1996; 16:3123–3129.
 14. Gabriel SB, Schaffner SF, Nguyen H, et al. The structure of haplotype blocks in the human genome. *Science* 2002; 296(5576):2225–2229.
 15. Gross-Tsur V, Manor O, Shalev RS. Developmental dyscalculia: Prevalence and demographic features. *Dev Med Child Neurol* 1996; 38(1):25–33.
 16. Hwang IK, Yoo KY, Jung BK et al. Correlations between brain derived neurotrophic factor in the gerbil hippocampus during normal aging. *Exp Neurol* 2006; 201(1):75–83.
 17. Kovas Y, Haworth CM, Harlaar N et al. Overlap and specificity of genetic and environmental influences on mathematics and reading disability in 10 years old twins. *J Child Psychol and Psychiatry* 2007; 48(9):914–922.
 18. Mathew CC. The isolation of high molecular weight eucariotic DNA. *Methods in Molecular Biology*. Ed Walker JM. N-Y.: Human Press 1984; 2:31–34.
 19. Moreira FP, Fabião JD, Bittencourt G, et al. The Met allele of BDNF Val66Met polymorphism is associated with increased BDNF levels in generalized anxiety disorder. *Psychiatr. Genet* 2015; 25(5):201–207.
 20. Pandey G.N, Ren X., Rizavi H.S. et al. Brain-derived neurotrophic factor and tyrosine kinase B receptor signalling in post-mortem brain of teenage suicide victims. *Int J Neuropsychopharmacol* 2008; 11(8):1047–1061.
 21. Pillai A, Mahadik P. Increased truncated TrkB receptor expression and decreased BDNF/TrkB signaling in the frontal cortex of reeler mouse model of schizophrenia. *Schizophrenia Research* 2008; 100(1):325–333.
 22. Reichardt LF. Neurotrophin-regulated signalling pathways. *Philos Trans R Soc Lond B Biol Sci* 2006; 361:1545–1564.
 23. Ribases M, Hervas A, Ramos-Quiroga JA. et al. Association study of 10 genes encoding neurotrophic factors and their receptors in adult and child attention-deficit/hyperactivity disorder. *Biol Psychiatry* 2008; 63(10):935–945.
 24. Sarchiapone M, Carli V, Roy A, et al. Association of polymorphism (Val66Met) of brain-derived neurotrophic factor with suicide attempts in depressed patients. *Neuropsychobiology* 2008; 57(3):139–145.
 25. Sparfeldt JR, Rost DH, Baumeister UM, Christ O. Test anxiety in written and oral examinations. *Learning and Individual Differences* 2013; 24:198–203.
 26. Suinn RM, Taylor S, Edwards RW. Suinn mathematics anxiety rating scale for elementary school students (MARS-E): psychometric and normative data. *Edu Psychol Meas* 1988; 48:979–986.
 27. Tikhomirova TN, Misozhnikova EB, Malykh AS, Gaydamashko IV, Malykh SB. Mathematical fluency in high school students // *Psychology in Russia: State of the Art* 2017; 10(1):95–104.
 28. Wu SS, Barth M, Amin H, et al. Math anxiety in second and third graders and its relation to mathematics achievement. *Front Psychol* 2012; 3:162. doi: 10.3389/fpsyg.2012.00162.
 29. Xu K, Anderson TR, Neyer KM. et al. Nucleotide sequence variation within the human tyrosine kinase B neurotrophin receptor gene: association with antisocial alcohol dependence. *The Pharmacogenomics Journal* 2007; 7(6):368–379.

NEUROTROPHIN FAMILY GENES (*BDNF* AND *NTRK2*): THEIR INVOLVEMENT IN MATH ANXIETY

R.F. ENIKEEVA³, A.V. KAZANTSEVA¹, A.R. ROMANOVA³, S.B. MALYKH²,
T.N. TIKHOMIROVA², A.S. CARUNAS^{1,3}, E.K. KHUSNUTDINOVA^{1,3}

¹ *Institute of Biochemistry and Genetics, Ufa;*

² *Psychological Institute of Russian Academy of Education, Moscow;*

³ *Bashkir State University, Ufa*

Nowadays mathematics difficulties are frequently caused by increased mathematical anxiety (MA) negatively affecting individual's life success. MA is manifested as a sense of high anxiety and awkwardness related to difficulties in manipulations with numbers in both academic and everyday situations. To date no studies demonstrating distinct systems and genes responsible for the development of high MA have been published. The proteins encoded by *BDNF* and *NTRK2* are involved in the regulation of synaptic plasticity representing one of the mechanisms of working memory and, hence, in resistance to stressful life events. The present study aimed to estimate the main effect of *BDNF* (*rs6265*, *rs56164415*) and *NTRK2* (*rs1387923*) genes polymorphisms, as well as haplotypic effect in mathematics anxiety. The results suggest the association of the locus *rs1387923* of the *NTRK2* gene with individual differences in MA.

Keywords: mathematical anxiety, neurotrophin genes, brain-derived neurotrophic factor, tyrosine kinase receptor B, analysis of candidate genes.

Address:

Enikeeva R.F.,
Junior Researcher of the Bashkir State University (Ufa),
E-mail: kanzafarova.renata@yandex.ru