

Сведения о выполненных работах в 2016 году
по проекту **«Генетически информативное лонгитюдное исследование
психического развития детей в раннем возрасте»**,
поддержанному Российским научным фондом

Соглашение № 1418-00043

Руководитель д-р психол. наук Ковас (Сметана) Юлия Владимировна

Целью данного проекта является проведение исследования, направленного на изучение влияния различных генетических и пре- и постнатальных средовых факторов на здоровье и психическое развитие ребенка. В 2016 году продолжено генетически информативное лонгитюдное исследование психического развития детей в раннем возрасте. В выборку исследования вошли 600 семей с беременными ЭКО и не ЭКО групп. У всех семей, включенных в лонгитюдное исследование, собраны две волны данных (демографические, психологические и биологические - слюна и волосы) в пренатальный период (у женщин в период беременности - в первом и последнем триместре беременности, и у отца). Кроме того, в 2016 году продолжился сбор данных в постнатальный период (первый год после рождения - волны 3,4). В 2016 году сформирована лонгитюдная база данных всех 4-х замеров (1, 2, 3, 4 волны). Сформирована база данных для кросс-культурных сравнений, включающая сопоставимые переменные с Кардиф-ЭКО исследованием. Создан биобанк выделенной ДНК участников проекта. Проведены два международных семинара с элементами научной школы, и ряд других обучающих мероприятий. Ведется большая работа по популяризации научных знаний по теме исследований, проводимых в рамках проекта. Например, информация предоставляется семьям-участникам исследования на специально созданном сайте "проразвитие.рф", а также на двуязычном открытом сайте "tagc.world" консорциума "Доступная генетика", созданного при участии коллектива проекта. Сделано более 10 докладов на международных научных мероприятиях. Проведен статистический анализ данных, а также биохимический анализ волос, и анализ метилирования. Членами коллектива подготовлена и издана монография «Геномика поведения: детское развитие и образование», посвященная темам и проблемам исследования. По результатам анализа данных исследования подготовлено 7 публикаций. Кроме того подготовлено 5 публикаций на основе данных исследований-партнеров.

В исследованиях 2016 года получен целый ряд важных результатов. Так, в исследовании анализировались психические состояния, личностная тревожность и доминирующие репродуктивные мотивы у женщин с разным временем планирования беременности и разным количеством попыток ЭКО. Также, анализировались связи между психологическими состояниями, личностными чертами и результатом лечения. Выявлена латентная факторная структура взаимосвязей психических состояний, личностной тревожности и репродуктивных мотивов. В исследовании не обнаружено значимых взаимосвязей между временем планирования беременности, попытками

лечения, успешностью лечения и психологическими особенностями. В исследовании так же сравнивались данные женщин, проходящих лечение по программе ЭКО с данными женщин с естественной беременностью. Из шести психологических характеристик значимые различия наблюдались только по показателю личностной тревожности. У женщин, проходящих лечение по программе ЭКО, показатели личностной тревожности более высокие. Анализ также показал, что в группе ЭКО значительно ниже оказался уровень жестокого отношения как отца к матери ($F = 3.718$, $p = 0.05$), так и матери к отцу ($F = 4.749$, $p = 0.03$). Также группа ЭКО показала значимо более высокие баллы по показателю "отношение к будущему ребенку" ($F = 5.043$, $p = 0.02$), что подтверждается тем, что 99 % женщин из группы ЭКО описывают свою беременность как желанную, по сравнению с 83 % у женщин с естественным зачатием. Анализ данных клинического интервью показал, что особенности и динамика психических состояний женщин в программе лечения методом ЭКО могут быть связаны: с причинами бесплодия, негативным переживанием опыта отношений в родительской семье, личностными характеристиками женщин, типом репродуктивных мотивов, особенностями социальной ситуации (характер брака, наличие детей), временем планирования беременности, попытками ЭКО. Установлен целый ряд факторов негативных психоэмоциональных состояний. Сравнительный анализ показал ряд различий между семьями, зачавшими детей естественным способом или с помощью экстракорпорального оплодотворения (ЭКО). ЭКО семьи отличались от семей с естественно-зачатыми детьми рядом особенностей, что согласуется с результатами предыдущих исследований (Thapar et al., 2007; Shelton et al., 2009). Группа семей с индуцированной беременностью показала значимо более высокие баллы по показателям отношения к будущему ребенку, чем группа с естественным зачатием. В группе семей со спонтанной беременностью были найдены положительные взаимосвязи между показателями материнского и отцовского отношения к плоду с показателем эмоционального тепла между родителями; и отрицательные взаимосвязи с показателем враждебности между родителями. В группе семей с индуцированной беременностью взаимосвязи показателя отцовского отношения к плоду и эмоциональных отношений между родителями были идентичны взаимосвязям в группе с естественным зачатием, в то время как показатель материнского отношения к плоду в группе семей с индуцированной беременностью был положительно связан только с показателями эмоционального тепла между родителями. По данным регрессионного анализа в группе с естественным зачатием показатель враждебного отношения между родителями был взаимосвязан со снижением привязанности матери к будущему ребенку. В группе с индуцированной беременностью значимым предиктором увеличения привязанности матери к плоду являлся показатель эмоционального тепла, в то время как показатель враждебности между родителями не являлся значимым фактором. Особенности отношения родителей к плоду в семьях, прибегших к вспомогательным репродуктивным технологиям, могут быть связаны с эффектом «труднодостижимой беременности», при котором показатель враждебности

в отношениях между родителями уже не является значимым фактором формирования отношения к будущему ребенку.

Сравнение новорожденных из группы с естественной беременностью с группой ЭКО не показало значимых различий по шкале Апгар. В то же время, новорожденные из группы ЭКО обладают значимо меньшим весом и ростом при рождении, чем естественно-зачатые дети. Однако этот факт в значительной степени связан с частотой многоплодных беременностей в ЭКО-группе (42 %), по сравнению с группой естественного зачатия (2 %), что обусловлено практикой имплантации нескольких эмбрионов при ЭКО.

Был проведен сравнительный кросс-культурный анализ по всем сопоставимым переменным исследования Кардифф-ЭКО. В Кардиффском исследовании данные собирались на выборке семей из Великобритании, дети которых родились между 1994 и 2002 годом (ребенок в возрасте от 4 до 10 лет) после успешного вспомогательного репродуктивного лечения (пять групп по зачатию: гомологичное ЭКО, донорство спермы, донорство яйцеклетки, донорство эмбриона, суррогатное материнство). Отличие нашего исследования от Кардифф ЭКО заключается в проспективном характере сбора данных с периода беременности (а у части выборки - и до зачатия). Именно поэтому это исследование обладает большей мощностью для разделения внутриутробных средовых влияний и наследственных факторов в развитии ребенка, используя проспективные данные о пренатальном стрессе и других факторах в течение беременности.

После рождения детей увеличиваются возможности кросс-культурного анализа, поскольку исследование планировалось таким образом, что развитие детей оценивалось с помощью одних и тех же методик в исследованиях-партнерах. На настоящий момент проведен кросс-культурный анализ по следующим показателям: возраст, доход, трудоустройство, употребление алкоголя/курение матерей во время беременности, повышенное давление и гестационный диабет. В целом, результаты нашего исследования соответствуют результатам, полученным в Кардиффском исследовании. Проведен лонгитюдный анализ связи пренатальных факторов (волна 1, 2, 3) с такими показателями раннего развития как показатель по шкале Апгар, общее состояние ребенка при рождении и вес ребенка. Результаты показали, что вес ребенка при рождении не была связан со стрессом до и во время беременности, но был положительно связан с интенсивной физической активностью до и во время беременности. Эти результаты согласуются с результатами предыдущих исследований и указывают на то, что физическая активность матери может являться положительным фактором в развитии ребенка.

Также был проведен анализ биологических данных. Данные по 40 эссенциальным и токсичным микроэлементам у женщин в период беременности проанализированы на связь с различными физическими и психологическими показателями у матери и показателями ребенка в волне 3. Результаты показали значимые различия между группами с естественной беременностью и ЭКО группы по целому ряду элементов.

Результаты указывают на необходимость регулярного мониторинга статуса микроэлементов у женщин беременных в результате ЭКО. Эти результаты также показали, что образ жизни (диета, курение, употребление алкоголя матерью) значимо связаны с изменениями в уровне микроэлементов во время беременности. Возраст беременной является значимым фактором в этих связях.

В 2016 году начата работа по анализу профилей метилирования у ЭКО детей и естественно-зачатых детей. Проведен анализ литературы по эпигенетическим исследованиям с фокусом внимания на процессы метилирования. Этот анализ представлен в главе "Ранняя среда и развитие: эпигенетические механизмы" в монографии "Геномика поведения: детское развитие и образование" 2016, изд. ТГУ.

В 2016 году проведено исследование, направленное на изучение различий эпигенетических профилей между естественно-зачатыми детьми и детьми, родившимися в результате ЭКО и ролью этих различий в дальнейшем развитии. В последние годы выявлена проблема возможных фундаментальных различий между уровнем метилирования многих генетических участков у детей, зачатых с помощью вспомогательных репродуктивных технологий и у естественно-зачатых детей (например, Katari et al., 2009; Kobayashi et al., 2009; Gomes et al., 2009; Lazaraviciute et al., 2014). Эти исследования очень важны, но они исследуют эпигенетические процессы в отрыве от конкретных фенотипов. В нашем лонгитюдном исследовании планируется сравнение детей ЭКО групп с естественно-зачатыми детьми, для проверки гипотезы о влиянии самой процедуры искусственного оплодотворения на метилирование и последующие процессы развития. В настоящий момент проведена оценка уровня метилирования ряда генов, а также проведена оценка уровня метилирования у 16 младенцев на 4 волне исследования (8 ЭКО, 8 естественно-зачатых). Анализ позволяет одновременное измерение статуса метилирования ДНК более чем в 850 000 CpG-сайтов, таким образом предоставляя почти полный охват человеческих генов. В настоящее время проводится сравнительный анализ профилей метилирования в этих группах. В дальнейшем также планируется изучение лонгитюдных связей между средовыми факторами, метилированием у родителей и детей и показателями развития детей с основным фокусом на эпигенетическое опосредование.

Еще одним важным результатом 2016 года является пополнение биобанка проекта. Из слюны, собираемой у родителей и детей для молекулярно-генетического анализа извлекается ДНК и хранится в биобанке. В дальнейшем, на основе этих данных планируется целый ряд молекулярно-генетических исследований.

В 2016 году продолжено обучение исследовательской группы, необходимым методам анализа. Обучение проходило в рамках регулярных семинаров и двух Международных семинаров с элементами научной школы для молодых ученых «Междисциплинарные исследования раннего детского развития», 28-30 марта 2016 г. (г. Томск) и «Факторы риска в формировании индивидуальных траекторий детского развития», 6-8 июля 2016 (г. Томск). Проведено обучение персонала методам сбора

данных 3 и 4 волны. Привлечен целый ряд волонтеров, в том числе студентов магистратуры "Развитие человека: генетика, нейронаука и психология" для участия в проекте.

Настоящее исследование является первым в России лонгитюдным проспективным генетически информативным междисциплинарным исследованием детского развития, которое может стать исследовательской платформой, как для получения фундаментальных знаний, так и практических применений в медицине и образовании.