

ВЗАИМОСВЯЗЬ МЕЖДУ ГЕНОТИПОМ ПОЛЬЗОВАТЕЛЕЙ И ПОКАЗАТЕЛЯМИ УСПЕШНОСТИ УПРАВЛЕНИЯ ИНТЕРФЕЙСАМИ МОЗГ-КОМПЬЮТЕР

Туровский Я.А.

Институт проблем управления им. В.А. Трапезникова РАН, Москва, Россия

yaroslav_turovsk@mail.ru

Гуреев А.П.

Воронежский государственный университет, Воронеж, Россия

gureev@bio.vsu.ru

Аннотация. Исследована взаимосвязь полиморфизмов rs6313 и rs4290270 с успешностью управления интерфейсом мозг-компьютер. Гетерозиготы по rs6313 демонстрируют наивысшую точность выполнения команды, тогда как для rs4290270 наилучшие результаты показали гомозиготы (Т/Т). Результаты позволяют прогнозировать успешность управления ИМК в зависимости от генотипа.

Ключевые слова: управления интерфейсами мозг-компьютер, генетические полиморфизмы, мю-ритм, серотонин, генетические полиморфизмы.

Введение

Современные крупномасштабные системы управления, включая промышленные комплексы, энергетические объекты, транспортные сети и объекты повышенной опасности, вступают в эпоху цифровой трансформации, которая характеризуется беспрецедентным усложнением архитектуры управления и ростом требований к эффективности, надежности и безопасности. Эти системы сталкиваются с объективной необходимостью интеграции принципиально новых, инновационных технологий взаимодействия человека с техническими системами, способных преодолеть ограничения традиционных интерфейсов "человек-машина". В этом контексте особую актуальность и стратегическую перспективу приобретают интерфейсы мозг-компьютер (ИМК), открывающие путь к прямому нейроуправлению. ИМК представляют собой не просто еще один канал связи, а качественно новое направление в управлении критически важными объектами, такими как атомные электростанции, системы управления воздушным движением или роботизированные комплексы в хирургии, где требуется исключительная скорость принятия решений, минимальное время реакции оператора и высочайшая точность исполнения команд. Однако стремительное развитие технологий ИМК обнажило фундаментальную проблему, которая становится ключевым вызовом для их широкого внедрения в реальные системы – проблему значительной индивидуальной вариабельности эффективности операторов. В контексте развития цифровой экономики и управления сложными организационно-техническими комплексами, где отказоустойчивость является приоритетом, эта вариабельность трансформируется из статистической погрешности в системообразующий риск. Разброс в успешности управления ИМК среди разных пользователей может достигать нескольких порядков, что ставит под сомнение саму возможность создания стандартизированных и надежных человеко-машинных контуров управления. Таким образом, понимание и, что более важно, прогнозирование индивидуального потенциала оператора становится не просто задачей оптимизации, а ключевым фактором, определяющим надежность, безопасность и, в конечном счете, жизнеспособность всей системы управления в целом.

Традиционные подходы к оценке потенциала операторов, основанные на психофизиологическом тестировании [1], зачастую оказываются недостаточно эффективными, так как не учитывают фундаментальные биологические детерминанты когнитивно-моторных функций. Индивидуальные различия в успешности управления ИМК могут быть обусловлены глубинными нейрофизиологическими и нейрохимическими механизмами, имеющими генетическую природу. В условиях управления крупномасштабными системами, где человеческий фактор играет критическую роль, учет генетических особенностей операторов может стать новым этапом в развитии персонализированных систем управления, переходом от реактивной оценки навыков к проактивному прогнозированию потенциала.

Среди нейрохимических систем мозга, определяющих эффективность когнитивного контроля и моторного обучения, особое, системообразующее место занимает серотонинергическая система. Серотонин (5-гидрокситриптамиин) является одним из ключевых модуляторов высших мозговых функций, выступая в роли универсального нейромодулятора, который не просто передает возбуждение в синапсах, но тонко настраивает работу обширных нейронных ансамблей. Его влияние

распространяется на широкий спектр процессов – от регуляции внимания, эмоционального фона и принятия решений до управления двигательной активностью и пластичностью моторных зон коры головного мозга [2, 3]. Важно подчеркнуть, что серотонин функционирует как критический интегратор когнитивных и моторных функций: он способствует подавлению интерферирующих двигательных программ, обеспечивает когнитивную гибкость для переключения между задачами и модулирует синаптическую пластичность, лежащую в основе обучения новым двигательным навыкам. Дисбаланс в серотонинергической системе напрямую сказывается на точности и времени двигательной реакции, способности к длительному удержанию внимания и устойчивости к помехам, что является фундаментом для успешного управления любым интерфейсом, а особенно – требующим высочайшей концентрации ИМК. Таким образом, индивидуальные особенности функционирования этой системы, во многом детерминированные генетически, могут предопределять потенциальную успешность оператора. Гены, кодирующие белки серотонинергической системы, такие как рецептор 5-HT_{2A} (*HTR2A*), опосредующий постсинаптические эффекты серотонина в коре, и ключевой фермент синтеза серотонина – триптофангидроксилаза 2 (*TPH2*), которая определяет скорость синтеза нейромедиатора, являются наиболее перспективными кандидатами для исследования биологических основ успешности работы с ИМК.

Полиморфизм rs6313 гена *HTR2A* (His452Tyr) представляет собой однонуклеотидную замену, которая влияет на функциональные свойства серотонинового рецептора 2A типа и плотность его экспрессии в коре головного мозга [4]. Поскольку данный рецептор широко представлен в моторных и премоторных зонах коры, можно предположить, что его генетические варианты модулируют эффективность нейрональных сетей, задействованных в формировании моторных образов, лежащих в основе управления ИМК. Аналогично, полиморфизм rs4290270 гена *TPH2* напрямую влияет на активность фермента, лимитирующего скорость синтеза серотонина в мозге [5], тем самым определяя общий тонус серотонинергической системы и ее способность к тонкой модуляции корковой активности, необходимой для управления интерфейсом.

Таким образом, полиморфизмы rs6313 и rs4290270, регулирующие работу серотонинергической системы на разных уровнях (рецепторном и синтетическом), могут служить биомаркерами для прогнозирования успешности операторов при работе с ИМК. Это особенно актуально для систем управления, где требуется высокая точность и надежность выполнения команд. Внедрение генетического тестирования в процесс отбора и подготовки операторов для крупномасштабных систем позволит не только повысить эффективность управления, но и оптимизировать процесс обучения, сократив время адаптации к интерфейсу.

Целью работы являлась оценка влияния полиморфизмов rs6313 и rs4290270 на успешность выполнения команд в асинхронном ИМК на основе мю-ритма. Для достижения цели были поставлены следующие задачи: 1) сформировать однородную по возрасту и состоянию здоровья группу добровольцев; 2) разработать и реализовать протокол эксперимента, включающий этапы калибровки и тестирования ИМК; 3) провести молекулярно-генетический анализ образцов ДНК участников; 4) статистически оценить взаимосвязь между генотипами и показателями успешности управления для различных команд.

1. Материалы и методы

В эксперименте приняли участие 30 здоровых добровольцев в возрасте от 17 до 23 лет (средний возраст 20.1 ± 1.8 года), что соответствует основной группе пользователей подобных технологий. Все участники были правшами, что контролировалось с помощью опросника Эдинбургской шкалы, для минимизации влияния латерализации моторных функций на параметры ЭЭГ. Важно отметить, что все участники не имели неврологических или психиатрических заболеваний и не принимали психотропных препаратов, что исключало влияние сторонних факторов на результаты. Перед началом эксперимента все участники подписали информированное согласие, а исследование было одобрено локальным этическим комитетом.

Для регистрации электроэнцефалографических данных использовалась система "Нейрон-спектр-4ВП" с восемью ключевыми отведениями (F3, F4, C3, C4, P3, P4, O1, O2 по международной системе 10-20), что обеспечивало надежный контроль активности моторных зон коры головного мозга. Активные электроды располагались в электродной шапочке, референтный электрод размещался на мочках ушей. Сопротивление между электродами и кожей поддерживалось на уровне ниже 5 кОм. Особое внимание уделялось частоте дискретизации (5000 Гц) и использованию режекторного фильтра (50 Гц) для подавления сетевых помех, что позволяло минимизировать артефакты и повысить точность

анализа мио-ритма в диапазоне 5-15 Гц. Дополнительно применялся полосовой фильтр Баттерворта 1-40 Гц для выделения информативных ритмов ЭЭГ.

Экспериментальный протокол состоял из двух основных этапов: калибровки и тестирования. Эксперимент проводился в звукоизолированной камере с приглушенным освещением для минимизации внешних помех. На этапе калибровки участники выполняли четыре типа команд: "Влево", "Вправо", "Стоп" и "Вперед", как через реальные движения, так и через мысленное представление этих действий. Каждая команда выполнялась в сериях по 20 попыток, порядок предъявления команд рандомизировался. Такой подход позволил нам оценить не только фактическую способность к управлению, но и потенциал обучения работе с интерфейсом. Перед основным экспериментом проводился краткий инструктаж и тренировочная сессия для ознакомления с интерфейсом.

Анализ данных ЭЭГ включал преобразование Фурье для перехода в частотную область и построение матрицы эффективности для пар электродов, что давало возможность определить оптимальные каналы для каждого пользователя. Для классификации паттернов ЭЭГ использовался линейный дискриминантный анализ (LDA), который показал хорошую эффективность в задачах бинарной классификации моторных образов. Качество управления оценивалось по метрике точности – проценту правильно распознанных системой команд от общего числа попыток.

Экстракцию тотальной ДНК из буккального эпителия проводили с использованием набора для выделения геномной ДНК (Dia-M, Россия). Качество и чистоту ДНК оценивали с помощью гель-электрофореза в 2% агарозном геле в ТАЕ-буфере. Генотипирование проводили методом полимеразной цепной реакции с последующим анализом полиморфизма длин рестрикционных фрагментов (ПЦР-ПДФ). ПЦР проводили на амплификаторе Bio-Rad CFX96TM (Bio-Rad, США) с использованием смеси HS SYBR qPCR (Евроген, Россия). Для амплификации фрагмента гена HTR2A, содержащего полиморфизм rs6313, использовали следующие праймеры:

- прямой 5'-TGAGCTCAACTACGAACTCCCTA-3'
- обратный 5'-AGAGACACGACGGTGAGAGG-3'.

Для амплификации фрагмента гена TRH2, содержащего полиморфизм rs4290270, использовали праймеры:

- прямой 5'-TTTTGTTTTGGGTGCCATTT-3'
- обратный 5'-TGCATGGGAAGGGTATTTTC-3'.

Первоначальную денатурацию проводили при 95 °С в течение 3 мин, после чего следовали 35 циклов: денатурация при 95 °С в течение 30 с, отжиг праймеров при 59 °С в течение 30 с, элонгация при 72 °С в течение 30 с. ПЦР-продукт обрабатывали рестрикционными эндонуклеазами (СибЭнзим, Россия) при 37 °С в течение 2 ч, после чего дезактивацию эндонуклеаз проводили при 65 °С в течение 20 мин. Для детекции полиморфизма rs6313 использовали рестриктазу Msp I. Неперерезанный продукт соответствовал генотипу Т/Т. Рестрицированный продукт соответствовал генотипу С/С. Для детекции полиморфизма rs4290270 использовали рестриктазу FauND I. Неперерезанный продукт соответствовал генотипу Т/Т. Рестрицированный продукт соответствовал генотипу А/А. ПЦР-продукты визуализировали методом гель-электрофореза в 2% агарозном геле в ТАЕ-буфере. Распределение генотипов в выборке соответствовало равновесию Харди-Вайнберга ($p > 0.05$), что указывает на репрезентативность выборки и отсутствие грубых ошибок генотипирования.

Для статистической обработки данных использовался пакет Statistica 10.0 (StatSoft, США). Проверка нормальности распределения количественных показателей проводилась с помощью критерия Шапиро-Уилка. Для сравнения групп по количественным признакам применялся непараметрический U-критерий Манна-Уитни в случае сравнения двух групп и H-критерий Краскела-Уоллиса для сравнения трех групп. Различия считались статистически значимыми при $p < 0.05$.

2. Результаты и обсуждение

В исследуемой группе из 30 человек распределение по полиморфизму rs6313 гена HTR2A было следующим: гомозиготы Т/Т – 10 человек (33.3%), гетерозиготы С/Т – 12 человек (40.0%), гомозиготы С/С – 8 человек (26.7%). По полиморфизму rs4290270 гена TRH2 распределение составило: гомозиготы Т/Т – 9 человек (30.0%), гетерозиготы А/Т – 14 человек (46.7%), гомозиготы А/А – 7 человек (23.3%). Выявленные частоты аллелей соответствуют данным для европейской популяции, представленным в базе данных 1000 Genomes Project.

Наши исследования выявили четкие закономерности между генетическими вариантами и эффективностью управления ИМК. Наиболее яркие различия наблюдались при выполнении команды

"Стоп", где гетерозиготы по полиморфизму rs6313 (генотип С/Т) демонстрировали 95% успешности, значительно превосходя показатели гомозигот (66% для Т/Т и 45% для С/С). Это особенно важно, так как команда торможения является критической для многих систем управления, требующих быстрого и точного реагирования. Высокая эффективность гетерозигот может объясняться оптимальным балансом в работе серотонинергической системы, обеспечивающим лучший когнитивный контроль и способность к быстрому переключению между задачами.

Для полиморфизма rs4290270 гена TRH2 наилучшие результаты показали гомозиготы Т/Т, особенно при выполнении команды "Вправо" (58% успешности против 15% у гетерозигот). Интересно, что этот же генотип демонстрировал 100% эффективность при выполнении команды "Стоп", что подчеркивает его преимущество в задачах, требующих точного контроля. Полученные данные согласуются с литературными сведениями о том, что аллель Т полиморфизма rs4290270 ассоциирован с более высокой активностью фермента TRH2 и, как следствие, с повышенным уровнем синтеза серотонина в мозге [5]. Вероятно, это создает нейрохимические условия, благоприятные для устойчивого внимания и моторного контроля.

Сравнение реальных и воображаемых движений выявило общую тенденцию к большей эффективности фактических действий (примерно двукратное преимущество). Это соответствует известным данным о том, что кинестетический моторный образ, сопровождаемый реальным движением, вызывает более выраженную десинхронизацию мио-ритма, чем чистое воображение движения. Однако для гомозигот С/С по rs6313 наблюдалась обратная картина при выполнении команды "Вправо" - воображаемые движения оказывались успешнее реальных (27% против 15%). Этот неожиданный результат требует дополнительного изучения, но может быть связан с особенностями нейрофизиологических механизмов у носителей данного генотипа. Можно предположить, что у гомозигот С/С имеются особенности обработки проприоцептивной информации, которая при реальном движении может "интерферировать" с формированием четкого моторного образа, необходимого для работы ИМК.

Полученные данные имеют важное практическое значение для развития систем управления на основе ИМК. Во-первых, они позволяют прогнозировать успешность операторов на этапе предварительного отбора, что особенно актуально для критически важных применений. Например, в авиационной и космической медицине, где требования к надежности оператора исключительно высоки, генетическое тестирование могло бы стать дополнительным инструментом профотбора. Во-вторых, открывают перспективы для разработки персонализированных алгоритмов обработки сигналов, учитывающих генетические особенности пользователей. Можно предположить, что для носителей разных генотипов могут быть оптимальны разные стратегии выделения признаков и классификации паттернов ЭЭГ. В-третьих, могут сократить время калибровки системы за счет фокусировки на "проблемных" командах для конкретных генотипов.

Особого внимания заслуживает выявленная связь между полиморфизмами и эффективностью выполнения различных типов команд. Так, гетерозиготы по rs6313 (С/Т) показали наилучшие результаты в командах, требующих синхронизации активности обоих полушарий ("Стоп"), в то время как гомозиготы Т/Т по rs4290270 преуспели в асимметричных командах ("Вправо"). Эти различия могут отражать фундаментальные особенности организации серотонинергической системы у носителей разных генотипов. Серотонин известен своей ролью в межполушарном взаимодействии, и его дисбаланс может по-разному влиять на выполнение унилатеральных и билатеральных задач.

Следует отметить, что серотонин играет ключевую роль не только в моторном контроле, но и в процессах обучения и адаптации. Полиморфизм rs6313 влияет на плотность 5-HT_{2A} рецепторов, которые участвуют в модуляции корковой активности. В свою очередь, rs4290270 влияет на активность фермента TRH2, определяющего уровень синтеза серотонина [5]. Таким образом, выявленные нами различия в эффективности управления могут отражать глубинные нейрофизиологические механизмы, связывающие генетические особенности с когнитивно-моторными функциями. Полученные результаты хорошо встраиваются в концепцию "фармакогенетики поведения", предполагающую, что индивидуальные различия в эффективности выполнения когнитивных и моторных задач имеют нейрохимическую и генетическую основу.

Следует отметить ряд ограничений настоящего исследования. Во-первых, объем выборки (30 человек) хотя и является достаточным для выявления статистически значимых эффектов, все же относительно невелик, особенно при анализе подгрупп по генотипам. Во-вторых, исследование проводилось на здоровых молодых добровольцах, и экстраполяция результатов на другие возрастные или клинические группы требует осторожности. В-третьих, использовался относительно простой

протокол ИМК с ограниченным набором команд; для более сложных сценариев управления распределение эффективности по генотипам может быть иным.

Перспективными направлениями дальнейших исследований являются: увеличение выборки и включение в нее представителей разных возрастных и профессиональных групп; изучение влияния других генетических полиморфизмов, в частности, связанных с дофаминергической системой; разработка и апробация персонализированных алгоритмов ИМК, адаптированных под генетический профиль пользователя; лонгитюдные исследования, позволяющие оценить влияние генотипа на динамику обучения работе с ИМК.

3. Заключение

Таким образом, полученные результаты вносят существенный вклад в развитие персонализированных подходов к управлению человеко-машинными системами. Учет генетических факторов позволяет не только прогнозировать эффективность операторов, но и открывает новые возможности для адаптации интерфейсов к индивидуальным особенностям пользователей. Это особенно важно в контексте развития нейроуправляемых систем для медицины, промышленности и других критически важных областей.

В ходе работы впервые показано, что полиморфизмы генов серотонинергической системы HTR2A (rs6313) и TRH2 (rs4290270) являются значимыми факторами, влияющими на успешность управления асинхронным ИМК на основе мю-ритма. Выявлены специфические паттерны эффективности для разных генотипов при выполнении различных команд. Полученные данные создают основу для разработки новых, более эффективных методов отбора и подготовки операторов для сложных человеко-машинных систем, а также для создания адаптивных ИМК, настроенных на индивидуальные нейрофизиологические и генетические особенности пользователя.

Литература

1. *Blagin A.A., Sinelnikov S.N., Smolyaninova S.V.* Features of assessing the operators' function with consideration of their individual psychological characteristics // *Human Physiology*. – 2017. – Vol. 43, № 1. – P. 11–17.
2. *Kawashima T.* The role of the serotonergic system in motor control // *Neuroscience Research*. – 2018. – Vol. 129. – P. 32–39.
3. *Schmitt J.A., Wingen M., Ramaekers J.G., Evers E.A., Riedel W.J.* Serotonin and human cognitive performance // *Current Pharmaceutical Design*. – 2006. – Vol. 12, № 20. – P. 2473–2486.
4. *Smith R.M., Papp A.C., Webb A., Ruble C.L., Munsie L.M., Nisenbaum L.K., Kleinman J.E., Lipska B.K., Sadee W.* Multiple regulatory variants modulate expression of 5-hydroxytryptamine 2A receptors in human cortex // *Biol Psychiatry*. – 2013. – Vol. 73, № 6. – P. 546–554.
5. *Chen G.L., Miller G.M.* Tryptophan hydroxylase-2: an emerging therapeutic target for stress disorders // *Biochem Pharmacol*. – 2013. – Vol. 85, № 9. – P. 1227–1233.