

# Ассоциация нарушения сна с различными полиморфными вариантами гена 5-HTTLPR SNP rs25531 A>G у лиц 25–44 лет

Гафаров В.В.<sup>1,2</sup>, Громова Е.А.<sup>1,2</sup>, Гагулин И.В.<sup>1,2</sup>, Панов Д.О.<sup>1,2</sup>,  
Максимов В.Н.<sup>1</sup>, Губина М.А.<sup>1</sup>, Гафарова А.В.<sup>1,2</sup>

<sup>1</sup>Научно-исследовательский институт терапии и профилактической медицины — филиал ФГБНУ  
«Федеральный исследовательский центр Институт цитологии и генетики СО РАН», Новосибирск;

<sup>2</sup>Межведомственная лаборатория эпидемиологии сердечно-сосудистых заболеваний, Новосибирск

<sup>1,2</sup>Россия, 630089, Новосибирск, ул. Б. Богаткова, 175/1

**Цель** исследования — изучить ассоциации между полиморфными вариантами гена 5-HTTLPR SNP rs25531 A>G и нарушениями сна в открытой популяции трудоспособного населения 25–44 лет г. Новосибирска.

**Материал и методы.** Была обследована репрезентативная выборка населения 25–44 лет г. Новосибирска в 2013–2016 гг. (403 мужчины, средний возраст —  $34 \pm 0,4$  года, респонс — 71%; 531 женщина, средний возраст —  $35 \pm 0,4$  года, респонс — 72%). Общее обследование проводилось по стандартным методикам, включенным в программу ВОЗ MONICA-psychosocial (MOPSY). Нарушение сна оценивали с помощью шкалы Дженкинса. Методом случайных чисел из общей выборки было отобрано 349 человек, которым было проведено генотипирование.

**Результаты.** В изучаемой популяции 25–44 лет 42,8% респондентов дали негативную оценку своему сну, 39,7% мужчин и 45,3% женщин имели нарушение сна ( $\chi^2=11,397$ ;  $df=4$ ;  $p<0,05$ ). У 19,6% мужчин и 21,5% женщин продолжительность сна составила 6 ч в сутки, 5,7% мужчин и 4,5% женщин сообщили о 5 ч сна в сутки ( $\chi^2=2,269$ ;  $df=5$ ;  $p>0,05$ ).

Наиболее распространенным генотипом гена 5-HTTLPR SNP rs25531 A>G оказался  $SL_A$  (43,3%), на втором месте —  $L_AL_A$  (26,4%), на третьем —  $SS$  (17,8%), менее представленными генотипами в нашей популяции оказались генотипы  $L_AL_G$  (6,9%),  $SL_G$  (4,4%),  $L_GL_G$  (1,4%).

Среди лиц с генотипом  $SL_A$  чаще встречался 5–6-часовой сон (55,3%) ( $\chi^2=4,121$ ;  $df=1$ ;  $p<0,05$ ) и 8–10-часовой сон (63,5%) (ОШ=4,863; 95% ДИ 1,625–14,555;  $\chi^2=7,625$ ;  $df=1$ ;  $p<0,01$ ), среди носителей  $L_AL_A$  — 8–10-часовой сон (58,5%) ( $\chi^2=4,862$ ;  $df=1$ ;  $p<0,05$ ), в сравнении с носителями генотипа  $L_AL_G$ , среди которых чаще встречался 7-часовой сон (73,7%).

**Заключение.** Действие гена 5-HTTLPR SNP rs25531 A>G на нейротрансмиссию серотонина вносит значительный вклад в этиологию нарушений сна.

**Ключевые слова:** нарушение сна; продолжительность сна; популяция; ген 5-HTTLPR SNP rs25531 A>G.

**Контакты:** Валерий Васильевич Гафаров; [valery.gafarov@gmail.com](mailto:valery.gafarov@gmail.com)

**Для ссылки:** Гафаров ВВ, Громова ЕА, Гагулин ИВ, Панов ДО, Максимов ВН, Губина МА, Гафарова АВ. Ассоциация нарушения сна с различными полиморфными вариантами гена 5-HTTLPR SLC6A4 SNP rs25531 A>G у лиц 25–44 лет. Неврология, нейропсихиатрия, психосоматика. 2023;15(1):43–49. DOI: 10.14412/2074-2711-2023-1-43-49

## Association of sleep disorders with various polymorphic variants of the 5-HTTLPR SNP rs25531 A>G gene in people aged 25–44

Gafarov V.V.<sup>1,2</sup>, Gromova E.A.<sup>1,2</sup>, Gagulin I.V.<sup>1,2</sup>, Panov D.O.<sup>1,2</sup>, Maksimov V.N.<sup>1</sup>, Gubina M.A.<sup>1</sup>, Gafarova A.V.<sup>1,2</sup>

<sup>1</sup>Scientific Research Institute for Therapy and Preventive Medicine, Federal Research  
Center Institute of Cytology and Genetics, Russian Academy of Sciences, Novosibirsk;

<sup>2</sup>Interdepartmental Laboratory of Epidemiology of Cardiovascular Diseases, Novosibirsk

<sup>1,2</sup>175/1, B. Bogatkova St., Novosibirsk 630089, Russia

**Objective:** to study the associations between polymorphic variants of the 5-HTTLPR SNP rs25531 A>G gene and sleep disorders in the open population of the able-bodied population aged 25–44 years in Novosibirsk.

**Material and methods.** A representative sample of the population aged 25–44 years in Novosibirsk was surveyed in 2013–2016 (403 men, mean age —  $34 \pm 0.4$  years, response — 71%; 531 women, mean age —  $35 \pm 0.4$  years, response — 72%). The general examination, included in the WHO MONICA-psychosocial (MOPSY) program was carried out according to standard methods. Sleep disturbance was assessed using the Jenkins scale. Three hundred forty nine (349) people who underwent genotyping were selected from the total sample using the method of random numbers generation.

**Results.** In the studied population aged 25–44 years, 42.8% of respondents gave a negative assessment of their sleep, 39.7% of men and 45.3% of women had sleep disorders ( $\chi^2=11.397$ ;  $df=4$ ;  $p<0.05$ ). In 19.6% of men and 21.5% of women, sleep duration was 6 hours per day, 5.7% of men and 4.5% of women reported 5 hours of sleep per day ( $\chi^2=2.269$ ;  $df=5$ ;  $p>0.05$ ).

The most common genotype of the 5-HTTLPR SNP rs25531 A>G gene was  $SL_A$  (43.3%),  $L_AL_A$  (26.4%) was on the second place,  $SS$  (17.8%) was on the third place, less represented genotypes in our population were  $L_AL_G$  (6.9%),  $SL_G$  (4.4%),  $L_GL_G$  (1.4%) genotypes.

Among individuals with the  $SL_A$  genotype more common was 5–6 hour sleep (55.3%) ( $\chi^2=4.121$ ;  $df=1$ ;  $p<0.05$ ) and 8–10 hour sleep (63.5%) ( $OR=4.863$ ; 95% CI 1.625–14.555;  $\chi^2=7.625$ ;  $df=1$ ;  $p<0.01$ ), among  $L_AL_A$  carriers – 8–10 hour sleep (58.5%) ( $\chi^2=4.862$ ;  $df=1$ ;  $p<0.05$ ), compared with carriers of the  $L_AL_G$  genotype, among whom 7-hour sleep was more common (73.7%).

**Conclusion.** The effect of the 5-HTTLPR SNP rs25531 A>G gene on serotonin neurotransmission contributes significantly to the etiology of sleep disorders.

**Keywords:** sleep disturbance; sleep duration; population; 5-HTTLPR SNP rs25531 A>G gene.

**Contact:** Valery Vasilyevich Gafarov; [valery.gafarov@gmail.com](mailto:valery.gafarov@gmail.com)

**For reference:** Gafarov VV, Gromova EA, Gagulin IV, Panov DO, Maksimov VN, Gubina MA, Gafarova AV. Association of sleep disorders with various polymorphic variants of the 5-HTTLPR SNP rs25531 A>G gene in people aged 25–44. *Nevrologiya, neiropsikhiatriya, psichosomatika* = *Neurology, Neuropsychiatry, Psychosomatics*. 2023;15(1):43–49. DOI: 10.14412/2074-2711-2023-1-43-49

Сон является основным модулятором нейроэндокринной функции, регуляции уровня глюкозы и сердечно-сосудистой деятельности. Нарушение сна может иметь негативное влияние на социальное, физическое и психическое здоровье, а также на качество жизни людей [1, 2]. Время, отведенное на сон, за последнее десятилетие также постепенно сократилось [3].

Об участии серотонина в регуляции сна известно давно, тем не менее основные механизмы до конца еще не раскрыты [4, 5]. Например, установлено, что повышенная активность серотониновых нейронов связана с бодрствованием [6, 7]. Также было показано, что повышенная стимуляция рецепторов 5HT<sub>2</sub> уменьшает медленноволновую фазу сна [6]. Транспортёр серотонина (5HTT) является важным регулятором функции нейромедиатора, а ингибирование функции 5HTT селективными ингибиторами обратного захвата серотонина обычно связано с ухудшением качества сна и, в частности, с менее быстрыми движениями глаз во сне [7]. Ухудшение качества сна может быть связано с генетической изменчивостью в гене *SLC6A4* [8, 9], кодирующем переносчик серотонина (5-HTT). Одним из таких генетических вариантов является полиморфная область повторной длины промотора 5-HTT [10]. Описаны два распространенных аллельных варианта гена 5-HTT, локализованного в хромосомном регионе 17q11.2-12: короткий (S) аллель состоит из 14 повторов, длинный (L) аллель – из 16 повторов [11]. Аллель S приводит к снижению экспрессии 5-HTT. Кроме того, в промоторной области *SLC6A4* имеется однонуклеотидный полиморфизм (SNP) rs25531 A>G, который также влияет на скорость транскрипции [12]. Эта замена А на G может присутствовать только в аллеле L [13], где аллель G связан с более низкой экспрессией гена 5-HTT [10, 13]. Таким образом, существуют только один тип аллеля S, обозначаемый как S, и два типа аллелей L, обозначаемых как  $L_A$  и  $L_G$ . Стрессовые факторы окружающей среды могут оказывать более выраженное влияние на лиц с генотипом 5-HTT SS и  $SL_G$ , чем на других лиц [14]. Например, люди с генотипом SS, испытывающие стресс на работе, имеют повышенный риск бессонницы, в то время как лица с низким уровнем стрес-

са, связанным с работой, и генотипом SS сообщают о снижении проблем со сном [15]. Более того, аллель S, по-видимому, модулирует факторы, связанные со сном, такие как тревога, негативные эмоции [16, 17], а также с повышенным риском депрессии и алкогольной зависимости [18]. Что касается нарушений сна, было обнаружено, что аллель S значительно чаще встречается у пациентов, страдающих бессонницей, чем в группе контроля [19], тогда как аллель L связан с повышенным риском апноэ/гипопноэ у пожилых людей по сравнению с контрольной группой [20]. Было показано, что среди мужчин генотип LL более распространен у лиц с обструктивным апноэ во сне, чем в контрольной группе [21]. Особый интерес представляет связь с нарушениями сна пяти вариантов транспортера серотонина 5-HTT, таких как: SS,  $SL_G$ ,  $L_AL_G$ ,  $SL_A$  и  $L_AL_A$  ( $L_GL_G$  обычно не встречается у европеоидов) [22], тем более что предыдущие данные показывают, что SS связан со снижением экспрессии 5-HTT [10, 23], тогда как  $L_AL_A$ , по-видимому, оказывает противоположное действие и увеличивает экспрессию 5-HTT [10, 13].

Таким образом, целью нашего исследования стало изучение ассоциации между полиморфными вариантами гена 5-HTTLPR SNP rs25531 A>G и нарушениями сна в открытой популяции трудоспособного населения 25–44 лет г. Новосибирска.

**Материал и методы.** В рамках бюджетной темы рег. № 122031700094-5 была изучена репрезентативная выборка населения 25–44 лет г. Новосибирска в 2013–2016 гг. Всего было обследовано 403 мужчины,

Таблица 1.

Table 1.

*Распространенность нарушений сна среди открытой популяции населения 25–44 лет (V скрининг) г. Новосибирска*

*The prevalence of sleep disorders among the open population aged 25–44 years (V screening) in Novosibirsk*

Респонденты	Ответы на вопрос: «Как Вы спите?», n (%)				
	очень хорошо	хорошо	удовлетворительно	плохо	очень плохо
Мужчины (n=403)	49 (12,2)	194 (48,1)	139 (34,5)	18 (4,5)	3 (0,7)
Женщины (n=531)	59 (11,1)	232 (43,7)	181 (34,1)	55 (10,4)	4 (0,8)
Всего (n=934)	108 (11,6)	426 (45,6)	320 (34,3)	73 (7,8)	7 (0,7)
$\chi^2=11,397$ ; $df=4$ ; $p<0,05$					

(средний возраст —  $34 \pm 0,4$  года, респонс — 71%) и 531 женщина (средний возраст —  $35 \pm 0,4$  года, респонс — 72%). Общее обследование проводилось по стандартным методикам, включенным в программу ВОЗ MONICA-psycho-social (MOPSY) [24]. Нарушение сна оценивали с помощью шкалы Дженкинса [24].

Методом случайных чисел из общей выборки было отобрано 349 человек, которым было проведено генотипирование. Генотипирование изучаемых полиморфизмов генов проводилось в лаборатории молекулярно-генетических исследований НИИ терапии и профилактической медицины — филиала ИЦиГ СО РАН г. Новосибирск (руководитель лаборатории — д.м.н. В.Н. Максимов).

Анализировалось распределение признаков и их числовых характеристик. Проводился анализ простых связей между переменными (таблицы сопряженности). Методом построения таблиц сопряженности проверялась гипотеза о независимости факторов А и В или однородности фактора В по отношению к уровням фактора А. Достоверность независимости факторов оценивалась по критерию  $\chi^2$  [25]. Достоверность была принята при уровне значимости  $p \leq 0,05$ .

**Результаты.** В изучаемой популяции 25–44 лет 42,8% респондентов дали негативную оценку своему сну, 39,7% мужчин и 45,3% женщин имели нарушение сна ( $\chi^2=11,397$ ;  $df=4$ ;  $p<0,05$ ; табл. 1).

Продолжительность сна среди населения 25–44 лет представлена в табл. 2. В нашей популяции 25–44 лет наблюдалась тенденция преобладания 7- и 8-часового сна как среди мужчин (33,3 и 31%), так и среди женщин (31,3 и 30,9% соответственно). У 19,6% мужчин и 21,5% женщин продолжительность сна составила 6 ч в сутки; 5,7% мужчин и 4,5% женщин сообщали о 5 ч сна в сутки ( $\chi^2=2,269$ ;  $df=5$ ;  $p>0,05$ ).

В открытой популяции населения 25–44 лет г. Новосибирска наиболее распространенным генотипом гена 5-HTTLPR SLC6A4 SNP rs25531 A>G оказался  $SL_A$  (43,3%), на втором месте —  $L_A L_A$  (26,4%), на третьем — SS (17,8%); менее представленными генотипами в нашей популяции оказались генотипы  $L_A L_G$  (6,9%),  $SL_G$  (4,4%),  $L_G L_G$  (1,4%; табл. 3).

Мы не получили значимых различий в сравнении генотипов гена 5-HTTLPR SNP rs25531 A>G и самооценки сна в популяции (табл. 4).

Распределение генотипов гена 5-HTTLPR SNP rs25531 A>G в зависимости от количества часов сна в открытой популяции населения 25–44 лет г. Новосибирска представлено в табл. 5.

Таблица 2.

*Продолжительность сна среди открытой популяции населения 25–44 лет (V скрининг) г. Новосибирска*

Table 2.

*Duration of sleep in the open population aged 25–44 years (V screening) in Novosibirsk*

Респонденты	Ответы на вопрос: «Сколько часов в сутки Вы спите?», n (%)					
	5 ч	6 ч	7 ч	8 ч	9 ч	10 ч
Мужчины (n=403)	23 (5,7)	79 (19,6)	134 (33,3)	125 (31,0)	30 (7,4)	12 (3,0)
Женщины (n=531)	24 (4,5)	114 (21,5)	166 (31,3)	164 (30,9)	49 (9,2)	14 (2,6)
Всего (n=934)	47 (5,0)	193 (20,7)	300 (32,1)	289 (30,9)	79 (8,5)	26 (2,8)
$\chi^2=2,269$ ; $df=5$ ; $p>0,05$						

Таблица 3.

*Распределение генотипов гена 5-HTTLPR SNP rs25531 A>G в открытой популяции населения 25–44 лет г. Новосибирска*

Table 3.

*Distribution of genotypes of the 5-HTTLPR SNP rs25531 A>G gene in the open population aged 25–44 years in Novosibirsk*

Генотипы 5-HTTLPR SNP rs25531 A>G	Число респондентов, n (%)
SS	62 (17,8)
$L_A L_A$	92 (26,4)
$L_A L_G$	24 (6,9)
$SL_G$	15 (4,3)
$SL_A$	151 (43,3)
$L_G L_G$	5 (1,4)
Всего	349 (100,0)

Таблица 4.

*Распределение генотипов гена 5-HTTLPR SNP rs25531 A>G и самооценка сна в открытой популяции населения 25–44 лет г. Новосибирска*

Table 4.

*Distribution of genotypes of the 5-HTTLPR SNP rs25531 A>G and self-assessment of sleep in an open population aged 25–44 years in Novosibirsk*

Генотип	Ответы на вопрос: «Как Вы спите?», n (%)				
	очень хорошо	хорошо	удовлетворительно	плохо	очень плохо
SS (n=62)	6 (9,7)	28 (45,2)	21 (33,9)	7 (11,3)	0
$L_A L_A$ (n=92)	6 (6,5)	39 (42,4)	34 (37,0)	13 (14,1)	0
$L_A L_G$ (n=24)	5 (20,8)	4 (16,7)	10 (41,7)	4 (16,7)	1 (4,2)
$SL_G$ (n=15)	2 (13,3)	8 (53,3)	5 (33,3)	0	0
$SL_A$ (n=151)	10 (6,6)	58 (38,4)	61 (40,4)	21 (13,9)	1 (0,7)
Всего (n=344)	29 (8,4)	137 (39,8)	131 (38,1)	45 (13,1)	2 (0,6)
$\chi^2=19,411$ ; $df=16$ ; $p>0,05$					

Был проведен сравнительный анализ среди носителей различных генотипов гена 5-HTTLPR SNP rs25531 A>G в зависимости от количества часов сна в сутки. Оказалось, что у лиц с генотипом SL<sub>A</sub> чаще встречается 5–6-часовой сон (55,3%;  $\chi^2=4,121$ ; df=1; p<0,05) и 8–10-часовой сон (63,5%) [отношение шансов (ОШ) 4,863; 95% доверительный интервал (ДИ) 1,625–14,555] ( $\chi^2=7,625$ ; df=1; p<0,01), а среди носителей L<sub>A</sub>L<sub>A</sub> – 8–10-часовой сон (58,5%;  $\chi^2=4,862$ ; df=1; p<0,05), в сравнении с носителями генотипа L<sub>A</sub>L<sub>G</sub>, среди которых чаще встречался 7-часовой сон (73,7%; табл. 6).

**Обсуждение.** Нарушение сна оказывает мощное влияние на риск инфекционных заболеваний, возникновение и прогрессирование ряда основных медицинских заболеваний, включая сердечно-сосудистые и онкологические заболевания, а также частоту возникновения депрессии [26, 27]. В России около 45% взрослых людей недовольны качеством своего сна, а почти 20% – нуждаются в серьезном лечении нарушений сна [28]. Согласно результатам многоцентрового исследования ЭССЕ-РФ, клинически значимые трудности засыпания отмечали 17,2% участников, трудности поддержания сна – 13,6%, сонливость – 6,3%, прием снотворных – 2,9% [29]. Исследование, проведенное в Германии, показало, что в соответствии с пороговым значением (согласно оценке Питтсбургского индекса качества сна, PSQI >5) распространенность плохого качества сна среди людей в возрасте 18–80 лет составляет 36% [2]. В нашей популяции молодых трудоспособных людей почти треть мужчин и женщин имели нарушения сна.

В настоящее время все больше людей сокращает время, отведенное на сон, в ответ на растущие потребности и изменения образа жизни, такие как увеличение продолжительности рабочего дня, усиление окружающего освеще-

нения и внедрение новых коммуникационных технологий, позволяющих жить «круглосуточно». Тем не менее изменения в привычках сна не остаются без последствий. Отклонения от оптимальной продолжительности сна могут представлять существенную угрозу для здоровья, при этом пагубное влияние ненормального сна на физическое и психологическое благополучие только начинает раскрываться [3]. В нашей популяции у четверти мужчин и женщин 25–44 лет продолжительность сна составила всего 5–6 ч в сутки, что в полной мере отражает современную негативную тенденцию.

Генетические факторы вносят значительный вклад в этиологию нарушений сна, что подтверждается наследственностью [30] и полногеномными ассоциативными исследованиями [31]. В качестве конкретного гена-кандидата был предложен ген 5-HTTLPR, полиморфные варианты которого могут быть связаны с нарушением сна.

Этот полиморфизм регулирует эффективность транскрипции транспортера 5-НТ через аллельную вари-

Таблица 6. Сравнительный анализ количества часов сна в сутки среди носителей генотипов гена 5-HTTLPR SNP rs25531 A>G

Table 6. Comparative analysis of the amount of sleep per day among carriers of the 5-HTTLPR SNP rs25531 A>G gene genotypes

Генотип	Количество часов сна	
	5–6 ч	7 ч
L <sub>A</sub> L <sub>G</sub>	5 (26,3)	14 (73,7)
SL <sub>A</sub>	47 (55,3)	38 (44,7)
$\chi^2$	$\chi^2=4,121$ ; df=1; p<0,05	
Двусторонний тест Фишера	0,040	
ОШ	0,289 (95% ДИ 0,095–0,874)	
	7 ч	8 ч
L <sub>A</sub> L <sub>A</sub>	27 (41,5)	38 (58,5)
L <sub>A</sub> L <sub>G</sub>	14 (73,7)	5 (26,3)
$\chi^2$	$\chi^2=4,862$ ; df=1; p<0,05	
Двусторонний тест Фишера	0,019	
ОШ	0,254 (95% ДИ 0,082–0,789)	
	7 ч	8–10 ч
L <sub>A</sub> L <sub>G</sub>	14 (73,7)	5 (26,3)
SL <sub>A</sub>	38 (36,5)	66 (63,5)
$\chi^2$	$\chi^2=7,625$ ; df=1; p<0,01	
Двусторонний тест Фишера	0,004	
ОШ	4,863 (95% ДИ 1,625–14,555)	

**Примечание.** В таблице указано число респондентов, n (%).

Таблица 5. Распределение генотипов гена 5-HTTLPR SNP rs25531 A>G и количество часов сна в открытой популяции населения 25–44 лет г. Новосибирска

Table 5. Distribution of genotypes of the 5-HTTLPR SNP rs25531 A>G and the amount of sleep (in hours) in the open population aged 25–44 years in Novosibirsk

Генотип	Ответы на вопрос: «Сколько часов в сутки Вы тратите на сон?», n (%)		
	5–6 ч	7 ч	8–10 ч
SS (n=62)	16 (25,8)	25 (40,3)	21 (33,9)
L <sub>A</sub> L <sub>A</sub> (n=92)	27 (29,3)	27 (29,3)	38 (41,3)
L <sub>A</sub> L <sub>G</sub> (n=24)	5 (20,8)	14 (58,3)	5 (20,8)
SL <sub>G</sub> (n=15)	4 (26,7)	5 (33,3)	6 (40,0)
SL <sub>A</sub> (n=151)	47 (31,1)	38 (25,2)	66 (43,7)
Всего (n=344)	99 (28,8)	109 (31,7)	136 (39,5)
	$\chi^2=12,908$ ; df=8; p>0,05		



цию: короткий аллель S связан со сниженной экспрессией и функционированием транспортера 5-HT по сравнению с длинным аллелем L [32], хотя сложные механизмы могут опосредовать более разнообразное влияние на нейротрансмиссию 5-HT [33]. Влияние серотонина на сон сложное: центры в варолиевом мосту уменьшают медленноволновой сон за счет воздействия на рецепторы 5HT<sub>2</sub> и уменьшают парадоксальный сон за счет воздействия на рецепторы 5HT<sub>1a</sub>, в то время как в преоптической области действие серотонина может иметь противоположные эффекты [34].

В нашей популяции наиболее часто встречаемым генотипом гена 5-HTTLPR оказался SL<sub>A</sub> (43,3%), на втором месте — L<sub>A</sub>L<sub>A</sub> (26,4%), на третьем — SS (17,8%), доля оставшихся генотипов не превышала 7% в популяции. Генотип L<sub>G</sub>L<sub>G</sub> гена 5-HTTLPR SNP rs25531 A>G в нашей популяции встречался только у 1,4% лиц, он также редко встречается и в европеоидных популяциях [22] и в дальнейшем в сравнительном анализе в расчет не принимался.

В изучаемой популяции было выявлено, что среди носителей генотипа SL<sub>A</sub> гена 5-HTTLPR чаще встречался 5–6-часовой сон (55,3%), чем среди носителей генотипа L<sub>A</sub>L<sub>G</sub>, среди которых, напротив, преобладал 7-часовой сон (73,7%), что является довольно неожиданным и интересным результатом. С одной стороны, носители генотипа SL<sub>A</sub> гена 5-HTTLPR имеют короткий аллель S, что приводит к снижению экспрессии серотонина. Согласно данным литературы, аллель S модулирует тревогу и негативный аффект и способствует нарушению сна [15–19]. С другой стороны, аллель L<sub>A</sub> связывают с более высокой экспрессией 5-HTT. Согласно одной из гипотез, среди носителей аллеля L<sub>A</sub>, передача сигналов 5-HT отличается меньшей гибкостью в отношении времени работы и сна [34]. В изучаемой популяции среди носителей генотипа SL<sub>A</sub> (63,5%) и генотипа L<sub>A</sub>L<sub>A</sub> (58,5%) преобладал 8–10-часовой сон, в сравнении с носителями генотипа L<sub>A</sub>L<sub>G</sub>, среди которых превалировал 7-часовой сон (73,7%). Наши результаты

согласуются с более ранними исследованиями, проведенными *in vitro*, согласно которым скорость транскрипции гена 5-HTTLPR у европеоидов может увеличиваться в следующем порядке: SS, SL<sub>G</sub>, L<sub>A</sub>L<sub>G</sub>, SL<sub>A</sub> и L<sub>A</sub>L<sub>A</sub> [35]. Еще более ранние исследования *in vivo* с использованием позитронно-эмиссионной томографии предоставили доказательства того, что у субъектов с аллелем S может наблюдаться сниженная экспрессия 5-HTT в среднем мозге [36]. В результате снижается обратный захват 5-HT и повышается концентрация внеклеточного серотонина. Это может иметь два возможных последствия: либо усиление отрицательной обратной связи в результате более доступного 5-HT вблизи пресинаптических ауторецепторов, либо усиление передачи сигналов из-за более высокой концентрации 5-HT вблизи постсинаптических рецепторов клеточной мембраны [13].

Генетическая изменчивость, влияющая на обратный захват 5-HT, также может быть важна для регуляции гипоталамо-гипофизарно-надпочечниковой оси, поскольку есть предположение, что наличие аллеля S приводит к нарушению сна либо в ответ на стрессор, либо если есть предрасположенность к развитию автономной хронической бессонницы [37].

Таким образом, ввиду участия 5-HT в регуляции сна [38] влияние гена 5-HTTLPR SNP rs25531 A>G на нейротрансмиссию серотонина вносит значительный вклад в этиологию нарушений сна.

**Заключение** В изучаемой популяции 25–44 лет 42,8% респондентов негативно оценивали сон: среди мужчин 39,7%, а среди женщин — 45,3%. Наиболее распространенным генотипом гена 5-HTTLPR в открытой популяции населения 25–45 лет был SL<sub>A</sub> (43,3%), на втором месте — L<sub>A</sub>L<sub>A</sub> (26,4%), на третьем — SS (17,8%). Среди носителей генотипа SL<sub>A</sub> чаще встречался 5–6-часовой (55,3%) и 8–10-часовой сон (63,5%), а среди носителей L<sub>A</sub>L<sub>A</sub> — 8–10-часовой сон (58,5%), чем среди носителей генотипа L<sub>A</sub>L<sub>G</sub>, среди которых чаще встречается 7-часовой сон.

## ЛИТЕРАТУРА / REFERENCES

- Li Y, Bai W, Zhu B, et al. Prevalence and correlates of poor sleep quality among college students: a cross-sectional survey. *Health Qual Life Outcomes*. 2020 Jul 1;18(1):210. doi: 10.1186/s12955-020-01465-2
- Hinz A, Glaesmer H, Brahler E, et al. Sleep quality in the general population: psychometric properties of the Pittsburgh sleep quality index, derived from a German community sample of 9284 people. *Sleep Med*. 2017 Feb;30:57–63. doi: 10.1016/j.sleep.2016.03.008. Epub 2016 May 4.
- Covassin N, Singh P. Sleep Duration and Cardiovascular Disease Risk: Epidemiologic and Experimental Evidence. *Sleep Med Clin*. 2016 Mar;11(1):81–9. doi: 10.1016/j.jsmc.2015.10.007. Epub 2016 Jan 9.
- Landolt HP, Meier V, Burgess HJ, et al. Serotonin-2 receptors and human sleep: effect of a selective antagonist on EEG power spectra. *Neuropsychopharmacology*. 1999 Sep;21(3):455–66. doi: 10.1016/S0893-133X(99)00052-4
- McCormick DA. Neurotransmitter actions in the thalamus and cerebral cortex and their role in neuromodulation of thalamocortical activity. *Prog Neurobiol*. 1992 Oct;39(4):337–88. doi: 10.1016/0301-0082(92)90012-4
- Gottesmann C. Brain inhibitory mechanisms involved in basic and higher integrated sleep processes. *Brain Res Brain Res Rev*. 2004 Jul;45(3):230–49. doi: 10.1016/j.brainresrev.2004.04.003
- Jouvet M. Sleep and serotonin: an unfinished story. *Neuropsychopharmacology*. 1999 Aug;21(2 Suppl):24S–27S. doi: 10.1016/S0893-133X(99)00009-3
- Pallesen S, Jacobsen DP, Nielsen MB, Gjerstad J. The 5-HTTLPR rs25531 LALA-genotype increases the risk of insomnia symptoms among shift workers. *Sleep Med*. 2019 Aug;60:224–9. doi: 10.1016/j.sleep.2019.04.009. Epub 2019 Apr 25.
- Sookoian S, Gianotti TF, Burgueno A, Pirola CJ. Gene-gene interaction between serotonin transporter (SLC6A4) and CLOCK modulates the risk of metabolic syndrome in rotating shiftworkers. *Chronobiol Int*. 2010 Jul;27(6):1202–18. doi: 10.3109/07420528.2010.496913
- Hu XZ, Lipsky RH, Zhu G, et al. Serotonin transporter promoter gain-of-function genotypes are linked to obsessive-compulsive disorder. *Am J Hum Genet*. 2006 May;78(5):815–26. doi: 10.1086/503850. Epub 2006 Mar 28.

11. Nakamura M, Ueno S, Sano A, Tanabe H. The human serotonin transporter gene linked polymorphism (5-HTTLPR) shows ten novel allelic variants. *Mol Psychiatry*. 2000;5(1):32-8. doi: 10.1038/sj.mp.4000698
12. Lesch KP, Bengel D, Heils A, et al. Association of anxiety-related traits with a polymorphism in the serotonin transporter gene regulatory region. *Science*. 1996;274(5292):1527-31. doi: 10.1038/sj.mp.4000698
13. Meyer B, Nguyen CB, Moen A, et al. Maintenance of chronic fatigue syndrome (CFS) in young CFS patients is associated with the 5-HTTLPR and SNP rs25531 A > G genotype. *PLoS One*. 2015 Oct 16;10(10):e0140883. doi: 10.1371/journal.pone.0140883. eCollection 2015.
14. Xie P, Kranzler HR, Poling J, et al. Interactive effect of stressful life events and the serotonin transporter 5-HTTLPR genotype on posttraumatic stress disorder diagnosis in 2 independent populations. *Arch Gen Psychiatry*. 2009;66(11):1201-9. doi: 10.1001/archgenpsychiatry.2009.153
15. Huang C, Li J, Lu LG, et al. Interaction between serotonin transporter gene-linked polymorphic region (5-HTTLPR) and job-related stress in insomnia: a cross-sectional study in Sichuan, China. *Sleep Med*. 2014;15(10):1269-75. doi: 10.1016/j.sleep.2014.01.023
16. Lonsdorf TB, Ruck C, Bergstrom J, et al. The symptomatic profile of panic disorder is shaped by the 5-HTTLPR polymorphism. *Prog Neuropsychopharmacol Biol Psychiatry*. 2009;33(8):1479-83. doi: 10.1016/j.pnpbp.2009.08.004
17. Lonsdorf TB, Weike AI, Nikamo P, et al. Genetic gating of human fear learning and extinction: possible implications for gene-environment interaction in anxiety disorder. *Psychol Sci*. 2009;20(2):198-206 doi: 10.1111/j.1467-9280.2009.02280.x
18. Oo KZ, Aung YK, Jenkins MA, Win AK. Associations of 5HTTLPR polymorphism with major depressive disorder and alcohol dependence: A systematic review and meta-analysis. *Aust N Z J Psychiatry*. 2016;50(9):842-57. doi: 10.1177/0004867416637920
19. Deuschle M, Schredl M, Schilling C, et al. Association between a serotonin transporter length polymorphism and primary insomnia. *Sleep*. 2010;33(3):343-7. doi: 10.1093/sleep/33.3.343
20. Schroder CM, Primeau MM, Hallmayer JF, et al. Serotonin transporter polymorphism is associated with increased apnea-hypopnea index in older adults. *Int J Geriatr Psychiatry*. 2014;29(3):227-35. doi: 10.1002/gps.3994
21. Yilmaz M, Bayazit YA, Ciftci TU, et al. Association of serotonin transporter gene polymorphism with obstructive sleep apnea syndrome. *Laryngoscope*. 2005;115(5):832-6. doi: 10.1097/01.MLG.0000157334.88700.E6
22. Jacobsen DP, Nielsen MB, Einarsen S, Gjerstad J. Negative social acts and pain: Evidence of a workplace bullying and 5-HTT genotype interaction. *Scand J Work Environ Health*. 2018;44(3):283-90. doi: 10.5271/sjweh.3704
23. Sookoian S, Gemma C, Gianotti TF, et al. Serotonin and serotonin transporter gene variant in rotating shift workers. *Sleep*. 2007;30(8):1049-53. doi: 10.1093/sleep/30.8.1049
24. World Health Organization. MONICA Psychosocial Optional Study. Suggested Measurement Instruments. Copenhagen: WHO Regional Office for Europe; 1988.
25. Bühl A., Zöfel P. SPSS Version 10. Einführung in die moderne Datenanalyse unter Windows, 2005. 608 p.
26. Besedovsky L, Lange T, Haack M. The Sleep-Immune Crosstalk in Health and Disease. *Physiol Rev*. 2019 Jul 1;99(3):1325-80. doi: 10.1152/physrev.00010.2018
27. Robbins R, Affouf M, Seixas A, et al. Four-Year Trends in Sleep Duration and Quality: A Longitudinal Study Using Data from a Commercially Available Sleep Tracker. *J Med Internet Res*. 2020 Feb 20;22(2):e14735. doi: 10.2196/14735
28. Вейн АМ, редактор. Вегетативные расстройства: клиника, лечение, диагностика. Москва: Медицинское информационное агентство; 2000. 725 с. [Veyn AM, editor. *Vegativnyye rasstroystva: klinika, lecheniye, diagnostika* [Vegetative disorders: clinic, treatment, diagnosis]. Moscow: Medical Information Agency; 2000. 725 p. (In Russ.)].
29. Бочкарев МВ, Коростовцева ЛС, Фильченко ИА и др. Социально-демографические аспекты инсомнии в Российской популяции по данным исследования ЭССЕ-РФ. *Журнал неврологии и психиатрии им. С.С. Корсакова. Спецвыпуски*. 2018;118(4-2):26-34. doi: 10.17116/jnevro20181184226 [Bochkarev MV, Korostovtseva LS, Filchenko IA, et al. Social-demographic aspects of insomnia in the Russian population according to ESSE-RF study. *Zhurnal neurologii i psikiatrii imeni S.S. Korsakova*. 2018;118(4-2):26-34. doi: 10.17116/jnevro20181184226 (In Russ.)].
30. Lind MJ, Aggen SH, Kirkpatrick RM, et al. A Longitudinal Twin Study of Insomnia Symptoms in Adults. *Sleep*. 2015 Sep 1;38(9):1423-30. doi: 10.5665/sleep.4982
31. Jansen PR, Watanabe K, Stringer S, et al. Genome-wide analysis of insomnia in 1,331,010 individuals identifies new risk loci and functional pathways. *Nat Genet*. 2019;51:394-403. doi: 10.1038/s41588-018-0333-3
32. Heils A, Teufel A, Petri S, et al. Allelic variation of human serotonin transporter gene expression. *J Neurochem*. 1996 Jun;66(6):2621-4. doi: 10.1046/j.1471-4159.1996.66062621.x
33. Murphy DL, Lesch KP. Targeting the murine serotonin transporter: Insights into human neurobiology. *Nat Rev Neurosci*. 2008;9:85-96. doi: 10.1038/nrn2284
34. Kohen R, Jarrett ME, Cain KC, et al. The serotonin transporter polymorphism rs25531 is associated with irritable bowel syndrome. *Dig Dis Sci*. 2009 Dec;54(12):2663-70. doi: 10.1007/s10620-008-0666-3
35. Hu XZ, Lipsky RH, Zhu G, et al. Serotonin transporter promoter gain-of-function genotypes are linked to obsessive-compulsive disorder. *Am J Hum Genet*. 2006;78:815-26. doi: 10.1086/503850
36. Reimold M, Smolka MN, Schumann G, et al. Midbrain serotonin transporter binding potential measured with [<sup>11</sup>C]DASB is affected by serotonin transporter genotype. *J Neural Transm*. 2007;114:635-9. doi: 10.1007/s00702-006-0609-0
37. Van Dongen HPA, Viterllaro KM, Dinges DF. Individual differences in adult human sleep and wakefulness: leitmotif for a research agenda. *Sleep*. 2005;28:479-96. doi: 10.1093/sleep/28.4.479
38. Ursin R. Serotonin and sleep. *Sleep Med Rev*. 2002 Feb;6(1):55-69. doi: 10.1053/smr.2001.0174

Поступила/отрецензирована/принята к печати

Received/Reviewed/Accepted

28.11.2022/01.02.2023/08.02.2023

## **Заявление о конфликте интересов/Conflict of Interest Statement**

Исследование выполнено в рамках бюджетной темы рег. № 122031700094-5. Исследование не имело спонсорской поддержки. Конфликт интересов отсутствует. Авторы несут полную ответственность за предоставление окончательной версии рукописи в печать. Все авторы принимали участие в разработке концепции статьи и написании рукописи. Окончательная версия рукописи была одобрена всеми авторами.

The investigation has been conducted within government funded scientific topic No. 122031700094-5. The investigation has not been sponsored. There are no conflicts of interest. The authors are solely responsible for submitting the final version of the manuscript for publication. All the authors have participated in developing the concept of the article and in writing the manuscript. The final version of the manuscript has been approved by all the authors.

Гафаров В.В. <https://orcid.org/0000-0001-5701-7856>

Громова Е.А. <https://orcid.org/0000-0001-8313-3893>

Гагулин И.В. <https://orcid.org/000-0001-5255-5647>

Панов Д.О. <https://orcid.org/0000-0002-8101-6121>

Максимов В.Н. <https://orcid.org/0000-0002-7165-4496>

Губина М.А. <https://orcid.org/0000-0002-6285-4162>

Гафарова А.В. <https://orcid.org/0000-0001-5380-9434>