

Ассоциация гена циркадного ритма *ARNTL/BMAL1* с личностной тревожностью среди лиц 25–64 лет (международная программа ВОЗ «MONICA-психосоциальная (MOPSY)»)

Гафаров В.В.^{1,2}, Громова Е.А.^{1,2}, Гагулин И.В.^{1,2}, Панов Д.О.^{1,2}, Максимов В.Н.¹, Гафарова А.В.^{1,2}

¹Научно-исследовательский институт терапии и профилактической медицины – филиал ФГБНУ «Федеральный исследовательский центр Институт цитологии и генетики СО РАН», Новосибирск;

²Межведомственная лаборатория эпидемиологии сердечно-сосудистых заболеваний, Новосибирск

^{1,2}Россия, 630089, Новосибирск, ул. Б. Богаткова, 175/1

Цель исследования – изучить ассоциативные связи между личностной тревожностью (ЛТ) и однонуклеотидным полиморфизмом rs2278749 гена *ARNTL* среди лиц в возрасте 25–64 лет, проживающих в г. Новосибирске.

Материал и методы. По программе ВОЗ «MONICA-психосоциальная (MOPSY)» была изучена случайная репрезентативная выборка населения 25–64 лет г. Новосибирска (725 мужчин, средний возраст – 43,4±0,4 года, респонс – 71,3%; 710 женщин, средний возраст – 44,8±0,4 года, респонс – 72%). Общее обследование проводилось по стандартным методикам, включенным в протокол программы ВОЗ.

Для проведения оценки ЛТ предлагался бланк шкал самооценки Спилбергера. У каждого второго респондента было проведено генотипирование изучаемых полиморфизмов гена *ARNTL*.

Результаты. Генотип С/С гена *ARNTL* встречался в общей популяции у 60,7% лиц (у 61,2% мужчин и 60,5% женщин); генотип С/Т встречался у 34,1% лиц (у 35,1% мужчин и 33,5% женщин) и генотип Т/Т в общей популяции выявлен у 5,2% лиц (у 3,7% мужчин и 6% женщин). Вероятность возникновения ЛТ среди носителей генотипов СТ+ТТ гена *ARNTL* была в 2 раза выше ($p<0,05$) в общей популяции и в 2,4 раза ($p<0,05$) – среди женщин; среди носителей аллеля Т она была в 1,8 раза выше ($p<0,05$) в популяции и в 2,1 раза ($p<0,05$) – среди женщин. Носители генотипа С/Т гена *ARNTL* 30,3% чаще полагали, что почти всегда принимают все слишком близко к сердцу ($p=0,024$). Носители генотипа С/Т (21%) почти всегда, а носители генотипа Т/Т (27,8%) часто хотели бы быть такими же счастливыми, как и другие ($p=0,031$). Ответ «Я часто испытываю удовлетворение» преобладал (38,2%) среди носителей генотипа С/С, а ответ «Почти никогда не испытываю удовлетворение» – среди носителей генотипа С/Т (5,9%) гена *ARNTL* ($p=0,044$).

Закключение. Установлено, что генотип С/С гена *ARNTL* чаще всего встречался в популяции; вероятность возникновения ЛТ среди носителей генотипов СТ+ТТ, носителей аллеля Т в 2 раза выше, чем у носителей других генотипов гена *ARNTL*.

Ключевые слова: личностная тревожность; ген *ARNTL/BMAL1*; популяция.

Контакты: Валерий Васильевич Гафаров; valery.gafarov@gmail.com

Для ссылки: Гафаров ВВ, Громова ЕА, Гагулин ИВ, Панов ДО, Максимов ВН, Гафарова АВ. Ассоциация гена циркадного ритма *ARNTL/BMAL1* с личностной тревожностью среди лиц 25–64 лет (международная программа ВОЗ «MONICA-психосоциальная (MOPSY)»). Неврология, нейропсихиатрия, психосоматика. 2023;15(3):16–21. DOI: 10.14412/2074-2711-2023-3-16-21

Association of the circadian rhythm gene *ARNTL/BMAL1* with personal anxiety among people aged 25–64

(WHO international program “MONICA-psycho-social (MOPSY)”)

Gafarov V.V.^{1,2}, Gromova E.A.^{1,2}, Gagulin I.V.^{1,2}, Panov D.O.^{1,2}, Maksimov V.N.¹, Gafarova A.V.^{1,2}

¹Scientific Research Institute for Therapy and Preventive Medicine, Federal Research Center Institute of Cytology and Genetics, Russian Academy of Sciences, Novosibirsk; ²Interdepartmental Laboratory of Epidemiology of Cardiovascular Diseases, Novosibirsk

^{1,2}175/1, B. Bogatkova St., Novosibirsk 630089, Russia

Objective: to study associations between personal anxiety (PA) and single nucleotide polymorphism rs2278749 of the *ARNTL* gene among individuals aged 25–64 years living in Novosibirsk.

Material and methods. Under the WHO program “MONICA-psycho-social (MOPSY)”, a random representative sample of the population aged 25–64 years in Novosibirsk was studied (725 men, mean age – 43.4±0.4 years, response – 71.3%; 710 women, mean age – 44.8±0.4 years, response – 72%). The general examination was carried out according to standard methods included in the protocol of the WHO program.

To assess PA, a form of Spielberger self-assessment scales was proposed. Every second respondent underwent genotyping of the studied polymorphisms of the *ARNTL* gene.

Results. The C/C genotype of the *ARNTL* gene was found in the general population in 60.7% of individuals (in 61.2% of men and 60.5% of women); the C/T genotype was found in 34.1% of individuals (in 35.1% of men and 33.5% of women) and the T/T genotype in the general population was found in 5.2% of individuals (in 3.7% of men and 6% women). The probability of PA development among carriers of the CT+TT genotypes of the *ARNTL* gene was 2 times higher ($p<0.05$) in the general population and 2.4 times ($p<0.05$) among women; among T allele car-

riers, it was 1.8 times higher ($p < 0.05$) in the population and 2.1 times ($p < 0.05$) among women. Carriers of the C/T genotype of the ARNTL gene were 30.3% more likely to believe that they almost always take everything too personally ($p = 0.024$). Carriers of the C/T genotype (21%) almost always, and carriers of the T/T genotype (27.8%) often would like to be as happy as others ($p = 0.031$). The answer “I often feel satisfaction” prevailed (38.2%) among the carriers of the C/C genotype, and the answer “Almost never feel satisfaction” among the carriers of the C/T genotype (5.9%) of the ARNTL gene ($p = 0.044$).

Conclusion. It was found that the C/C genotype of the ARNTL gene was the most common in the population; the probability of PA occurrence among carriers of CT+TT genotypes, carriers of the T allele is 2 times higher than in carriers of other genotypes of the ARNTL gene.

Keywords: personal anxiety; gene ARNTL/BMAL1; population.

Contact: Valery Vasilyevich Gafarov; valery.gafarov@gmail.com

For reference: Gafarov VV, Gromova EA, Gagulin IV, Panov DO, Maksimov VN, Gafarova AV. Association of the circadian rhythm gene ARNTL/BMAL1 with personal anxiety among people aged 25–64 (WHO international program “MONICA-psychosocial (MOPSY)”). *Nevrologiya, neiropsikhiatriya, psikhosomatika* = *Neurology, Neuropsychiatry, Psychosomatics*. 2023;15(3):16–21. DOI: 10.14412/2074-2711-2023-3-16-21

Циркадные ритмы — это приблизительно 24-часовые колебания поведенческих или физиологических процессов, которые позволяют организму предвидеть рутинные изменения окружающей среды и готовиться к соответствующему выравниванию, чтобы адаптироваться. Циркадные ритмы генерируются внутренними часами, основной водителем ритма которых расположен в супрахиазматических ядрах переднего гипоталамуса. Эти внутренние часы синхронизируются с внешними 24-часовыми часами, следуя сигналам, дающим время в первую очередь ежедневным переходам от света к темноте в среде обитания. Основные циркадные ритмы координируют периферические осцилляторы, которые поддерживают синхронизацию ряда физиологических функций, таких как высвобождение гормонов, температура тела, сердечно-сосудистая функция и физическая активность. В последнее время возрастает интерес к влиянию нарушения этих ритмов на здоровье [1]. На молекулярном уровне циркадные ритмы генерируются сетью белков. Белок CLOCK [2] соединяется с белком ARNTL (BMAL1) [3]. Белок NPAS2 [4] может заменить белки CLOCK и ARNTL2 (BMAL2) вместо ARNTL [5]. Парные гетеродимеры CLOCK/NPAS2 — ARNTL/ARNTL2 после этого активируют транскрипцию своих генов-мишеней [6].

В научной литературе генетические вариации в генах циркадных часов, как правило, рассматривают в связи с нарушениями сна [7]. Однако десинхронизация циркадных ритмов может приводить и к другим серьезным нарушениям, таким как нервно-психические заболевания, в том числе расстройства настроения, нейродегенеративным заболеваниям, нарушению обмена веществ, дисфункции сердечно-сосудистой системы, раку и нарушению регуляции иммунной системы [8].

Что касается вышеуказанных заболеваний, то определенные варианты гена ARNTL рассматривают в связи с расстройствами настроения [9], однако в некоторых случаях вышеупомянутые ассоциации противоречивы [10, 11], и поэтому установленные связи между полиморфизмом генов циркадных часов и предрасположенностью к заболеванию остаются неполными. Поэтому мы предположили, что генетическая изменчивость ключевых регуляторов циркадных ритмов — генов ARNTL — может способствовать риску развития тревожности.

Исходя из вышеизложенного, целью нашего исследования стало изучение ассоциативных связей между однону-

клеотидным полиморфизмом rs2278749 гена ARNTL и личностной тревожностью (ЛТ) в открытой популяции населения 25–64 лет г. Новосибирска.

Материал и методы. По программе ВОЗ «MONICA-психосоциальная (MOPSY)» [12] была изучена случайная репрезентативная выборка населения 25–64 лет г. Новосибирска (725 мужчин, средний возраст — $43,4 \pm 0,4$ года, респонс — 71,3%; 710 женщин, средний возраст — $44,8 \pm 0,4$ года, респонс — 72%). Общее обследование проводилось по стандартным методикам, включенным в протокол программы ВОЗ.

Участники скрининга, помимо стандартного эпидемиологического обследования, прошли психологическое тестирование, в котором определялся уровень ЛТ. Для проведения оценки ЛТ предлагался бланк шкал самооценки Спилбергера в модификации Ю.Л. Ханина [13], состоящий из 20 утверждений. Респонденты самостоятельно заполняли психосоциальный опросник. Для ответа на каждое утверждение было предусмотрено четыре градации по степени интенсивности проявления тревоги: 1 — «почти никогда», 2 — «иногда», 3 — «часто», 4 — «почти всегда». При анализе результатов самооценки имели в виду, что общий итоговый показатель мог находиться в диапазоне от 20 до 80 баллов, причем чем выше итоговый показатель, тем выше уровень ЛТ. При интерпретации показателей использовали следующие ориентировочные оценки тревожности: до 30 баллов — низкий уровень ЛТ (НУТ), 31–44 балла — умеренный уровень ЛТ (СУТ), ≥ 45 баллов — высокий уровень ЛТ (ВУТ). Опросник прошел строгую стандартизацию и проверку контроля качества в специализированных европейских центрах [14]. У каждого второго респондента 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).

Статистический анализ проводился с помощью пакета программ SPSS, версия 11,5 [15]. Распределение частот генотипов по исследованным полиморфным локусам проверяли на соответствие равновесию Харди–Вайнберга. Для проверки статистической значимости различий между группами использовали критерий χ^2 Пирсона [16]. Для оценки относительного риска развития заболевания методом логистической регрессии в качестве ковариат (факторов) использовались генетические параметры (генотипы

и аллели), тревога являлась зависимой переменной [17]. Достоверность во всех видах анализа была принята при уровне значимости $p \leq 0,05$ [15–17].

Результаты. В табл. 1 представлены частоты аллелей, генотипов однонуклеотидного полиморфизма rs2278749 гена *ARNTL* в открытой популяции населения 25–64 лет. Наиболее распространенным генотипом во всех группах был генотип С/С гена *ARNTL*: в общей популяции — у 60,7% лиц (среди мужчин — у 61,2%, среди женщин — у 60,5%). Гетерозиготный генотип С/Т встречался у 34,1% лиц (35,1% мужчин и 33,5% женщин). Генотип Т/Т в общей популяции был у 5,2% лиц (3,7% мужчин и 6% женщин).

При распределении частот генотипов и аллелей однонуклеотидного полиморфизма rs2278749 гена *ARNTL* в открытой популяции населения 25–64 лет в сравнении с уровнем ЛТ мы не нашли статистически значимых различий как в общей популяции, так и в популяции мужчин и женщин (табл. 2).

Таблица 1. Частота встречаемости аллелей, генотипов однонуклеотидного полиморфизма rs2278749 гена *ARNTL* в популяции 25–64 лет г. Новосибирска, n (%)

Table 1. Frequency of occurrence of alleles, genotypes of the single nucleotide polymorphism rs2278749 of the *ARNTL* gene in the population aged 25–64 years in Novosibirsk, n (%)

Популяция	Аллель		Генотип			Соответствие равновесию Харди–Вайнберга
	С	Т	С/С	С/Т	Т/Т	
Общая	543 (77,8)	155 (22,2)	212 (60,7)	119 (34,1)	18 (5,2)	$\chi^2=0,2622$ С-аллель — частота 0,7888; Т-аллель — частота 0,2112
Мужчины	211 (78,7)	57 (21,3)	82 (61,2)	47 (35,1)	5 (3,7)	$\chi^2=0,1927$ С-аллель — частота 0,795; Т-аллель — частота 0,205
Женщины	332 (77,2)	98 (22,8)	130 (60,5)	72 (33,5)	13 (6,0)	$\chi^2=0,9394$ С-аллель — частота 0,7851; Т-аллель — частота 0,2149

Таблица 2. Частота встречаемости генотипов и аллелей однонуклеотидного полиморфизма rs2278749 гена *ARNTL* в популяции населения 25–64 лет г. Новосибирска в сравнении с уровнем тревожности, n (%)

Table 2. The frequency of occurrence of genotypes and alleles of the single nucleotide polymorphism rs2278749 of the *ARNTL* gene in the population aged 25–64 years in Novosibirsk in comparison with the level of anxiety, n (%)

Показатель	Общая популяция			Мужчины			Женщины	
	НУТ	СУТ	ВУТ	НУТ	СУТ	ВУТ	СУТ	ВУТ
Генотип:								
С/С	4 (100,0)	57 (59,4)	151 (60,6)	4 (100,0)	36 (60,0)	42 (60,0)	21 (58,3)	109 (60,9)
С/Т	0	33 (34,4)	86 (34,5)	0	20 (33,3)	27 (38,6)	13 (36,1)	59 (33,0)
Т/Т	0	6 (6,2)	12 (4,8)	0	4 (6,7)	1 (1,4)	2 (5,6)	11 (6,1)
всего	4 (100)	96 (100)	249 (100)	4 (100)	60 (100)	70 (100)	36 (100,0)	179 (100,0)
	$\chi^2=4,29$; df=4; $p>0,05$			$\chi^2=6,673$; df=4; $p>0,05$			$\chi^2=0,137$; df=2; $p>0,05$	
Аллель:								
С	8 (100,0)	147 (76,6)	388 (77,9)	8 (100,0)	92 (76,7)	111 (79,3)	55 (76,4)	277 (77,4)
Т	0	45 (23,4)	110 (22,1)	0	28 (23,3)	29 (20,7)	17 (23,6)	81 (22,6)
всего	8 (100,0)	192 (100,0)	498 (100,0)	8 (100)	120 (100,0)	140 (100,0)	72 (100,0)	358 (100,0)
	$\chi^2=4,188$; df=2; $p>0,05$			$\chi^2=4,151$; df=2; $p<0,05$			$\chi^2=0,001$; df=2; $p>0,05$	

Вероятность возникновения ЛТ среди носителей генотипов СТ+ТТ гена *ARNTL* была выше в 2 раза [95% доверительный интервал (ДИ) 1,079–3,918; $p<0,05$] в общей популяции и в 2,4 раза (95% ДИ 1,088–5,346; $p<0,05$) среди женщин. Результаты построения логистической регрессионной модели показали, что вероятность возникновения ЛТ среди носителей аллеля Т гена *ARNTL* была выше в 1,8 раза (95% ДИ 1,066–3,298; $p<0,05$) в общей популяции и в 2,1 раза (95% ДИ 1,064–4,302; $p<0,05$) в популяции женщин (табл. 3).

Были рассмотрены отдельные вопросы Шкалы личностной тревожности Спилбергера среди носителей различных генотипов однонуклеотидного полиморфизма rs2278749 гена *ARNTL*. Носители генотипа С/Т гена *ARNTL* (30,3%) чаще полагали, что почти всегда принимают все слишком близко к сердцу ($\chi^2=14,582$; df=6; $p=0,024$). Носители генотипа С/Т (21%) почти всегда, а носители генотипа Т/Т (27,8%) часто хотели бы быть такими

же счастливыми, как и другие ($\chi^2=13,922$; df=6; $p=0,031$). Вариант ответа «Я часто испытываю удовлетворение» преобладал (38,2%) среди носителей генотипа С/С, а «Почти никогда не испытываю удовлетворение» — среди носителей генотипа С/Т (5,9%) гена *ARNTL* ($\chi^2=12,955$; df=6; $p=0,044$; табл. 4).

Обсуждение. Приблизительно 60–70% людей с тревожностью имеют серьезные проблемы со сном — жалуются на свой сон, сообщая о трудностях в его инициации и поддержании. Полисомнографические исследования показали, что по сравнению со здоровыми людьми для людей с тревожностью характерны более длительная латентность сна, увеличение времени бодрствования и снижение эффективности сна [18]. Посколь-

Таблица 3. Вероятность возникновения ЛТ среди носителей однонуклеотидного полиморфизма rs2278749 гена ARNTL (логистический регрессионный анализ)

Table 3. Probability of PA occurrence among carriers of the single nucleotide polymorphism rs2278749 of the ARNTL gene (logistic regression analysis)

rs2278749 ARNTL	Коэффициент регрессии В	Стандартная ошибка	Статистика Вальда	Степень свободы	Значимость (р)	Exp (В)	95% ДИ для Exp (В)
СТ+ТТ:							
в общей популяции	0,721	0,329	4,801	1	0,028	2,056	1,079–3,918
в популяции женщин	0,880	0,406	4,697	1	0,030	2,412	1,088–5,346
Аллель Т:							
в общей популяции	0,629	0,288	4,766	1	0,029	1,876	1,066–3,298
в популяции женщин	0,761	0,356	4,555	1	0,033	2,140	1,064–4,302

ку цикл «сон – бодрствование» неотъемлемо регулируется циркадными часами, серьезные проблемы со сном при тревожности предполагают потенциальную роль циркадной дисфункции. Циркадные ритмы регулируют экспрессию генов нейронов и поведение животных [19]. Приблизительно 24-часовые ритмы эндогенно управляются транскрипционно-трансляционными петлями генетической обратной связи [20]. У млекопитающих транскрипционные факторы Clock и Bmal1 образуют гетеродимеры и активируют транскрипцию генов *Period (Per)* и *Cryptochrome (Cry)*. В свою очередь, белки Per и Cry связываются с гетеродимерами Clock-Bmal1, транслируются в ядро клетки и репрессируют транскрипцию собственных генов [21]. При расстройствах настроения часто обнаруживаются аномальные суточные профили циркадных биомаркеров, включая кортизол и мелатонин [22]. В совокупности эти доказательства подтверждают, что дисфункция системы циркадного ритма может способствовать патогенезу тревожности [23].

Ген *Arntl* (*Bmal1* или *Mop3*) функционирует в центре петель генетической обратной связи, которые управляют циркадной экспрессией генов в клетках [24]. Его делеция приводит к полной потере циркадных ритмов в клетках и мышцах [25]. Гены часов человека, непосредственно регулируемые *BMAL1*, были идентифицированы как гены риска расстройств настроения; например, в логистическом регрессионном анализе зимняя депрессия была связана с тремя генами циркадных часов – *PER2*, *ARNTL* и *NPAS2* [26].

В нашем исследовании мы установили, что вероятность возникновения ЛТ среди носителей генотипов СТ+ТТ гена *ARNTL* была выше в 2 раза в общей популяции и в 2,4 раза среди женщин. Относительный шанс воз-

никновения ЛТ был выше среди носителей аллеля Т гена *ARNTL* в 1,8 раза в общей популяции и в 2,1 раза в популяции женщин.

Носители генотипа С/Т гена *ARNTL* (30,3%) чаще полагали, что почти всегда принимают все слишком близко к сердцу, хотели бы быть такими же счастливыми, как и другие, и почти никогда не испытывали удовлетворение от жизни. А носители генотипа Т/Т часто хотели бы быть такими же счастливыми, как и другие.

Таблица 4.

Частота встречаемости генотипов однонуклеотидного полиморфизма rs2278749 гена ARNTL в популяции населения 25–64 лет г. Новосибирска в сравнении с отдельными вопросами Шкалы личностной тревожности Spielbergera, n (%)

Table 4.

The frequency of occurrence of genotypes of the single nucleotide polymorphism rs2278749 of the ARNTL gene in the population aged 25–64 years in Novosibirsk in comparison with individual questions of the Spielberger Anxiety Scale, n (%)

Утверждение, генотип	Варианты ответа				
	почти никогда	иногда	часто	почти всегда	всего
«Я принимаю все слишком близко к сердцу»:					
С/С	24 (11,3)	57 (26,9)	83 (39,2)	48 (22,6)	212 (100)
С/Т	2 (1,7)	39 (32,8)	42 (35,3)	36 (30,3)	119 (100)
Т/Т	1 (5,6)	6 (33,3)	7 (38,9)	4 (22,2)	18 (100)
всего	27 (7,7)	102 (29,2)	132 (37,8)	88 (25,2)	349 (100)
$\chi^2=14,582$; df=6; p=0,024					
«Я хотел бы быть таким же счастливым, как другие»:					
С/С	27 (12,7)	103 (48,6)	56 (26,4)	26 (12,3)	212 (100)
С/Т	10 (8,4)	63 (52,9)	21 (17,6)	25 (21,0)	119 (100)
Т/Т	3 (16,7)	10 (55,6)	5 (27,8)	0	18 (100)
всего	40 (11,5)	176 (50,4)	82 (23,5)	51 (14,6)	349 (100)
$\chi^2=13,922$; df=6; p=0,031					
«Я испытываю удовлетворение»:					
С/С	2 (0,9)	120 (56,6)	81 (38,2)	9 (4,2)	212 (100)
С/Т	7 (5,9)	60 (50,4)	42 (35,3)	10 (8,4)	119 (100)
Т/Т	0	12 (66,7)	6 (33,3)	0	18 (100)
всего	9 (2,6)	192 (55,0)	129 (37,0)	19 (5,4)	349 (100)
$\chi^2=12,955$; df=6; p=0,044					

Это еще раз подтверждает более раннее наше исследование, проведенное в открытой популяции мужчин. Носители генотипа С/Т чаще испытывали серьезные конфликты в семье, сильнее переживали свои разочарования, у них чаще были тревожные сновидения, и они просыпались уставшими и изнуренными; кроме того, у них чаще встречался высокий уровень жизненного истощения, и они быстрее расстраивались. Носители генотипа Т/Т чаще принимали неприятности «близко к сердцу» и являлись более пунктуальными [27].

Заключение. По результатам проведенного исследования были сделаны следующие выводы.

1. Наиболее распространенным генотипом во всех группах был генотип С/С гена *ARNTL*: в общей популяции — у 60,7% лиц (среди мужчин — у 61,2%, среди женщин — у 60,5%). Гетерозиготный генотип С/Т встречался у 34,1% лиц (35,1% мужчин и 33,5% женщин). Генотип Т/Т в общей популяции был у 5,2% лиц (3,7% мужчин и 6% женщин).

2. Вероятность возникновения ЛТ среди носителей генотипов СТ+ТТ гена *ARNTL* была выше в 2 раза (95% ДИ 1,079–3,918; $p < 0,05$) в общей популяции и в 2,4 раза (95% ДИ 1,088–5,346; $p < 0,05$) среди женщин. Относительный шанс возникновения ЛТ среди носителей аллеля Т гена *ARNTL* была выше в 1,8 раза (95% ДИ 1,066–3,298; $p < 0,05$) в общей популяции и в 2,1 раза (95% ДИ 1,064–4,302; $p < 0,05$) в популяции женщин.
3. Носители генотипа С/Т гена *ARNTL* (30,3%) чаще полагали, что почти всегда принимают все слишком близко к сердцу ($\chi^2 = 14,582$; $df = 6$; $p = 0,024$). Носители генотипа С/Т (21%) почти всегда, а носители генотипа Т/Т (27,8%) часто хотели бы быть такими же счастливыми, как и другие ($\chi^2 = 13,922$; $df = 6$; $p = 0,031$). Ответ «Я часто испытываю удовлетворение» преобладал (38,2%) среди носителей генотипа С/С, а «Почти никогда не испытываю удовлетворение» — среди носителей генотипа С/Т (5,9%) гена *ARNTL* ($\chi^2 = 12,955$; $df = 6$; $p = 0,044$).

ЛИТЕРАТУРА / REFERENCES

1. Подколотная ОА, Подколотная НН, Подколотный НЛ. Циркадные часы млекопитающих: геномная сеть и компьютерный анализ. *Вавиловский журнал генетики и селекции*. 2014;18(4/2):928–38. [Podkolodnaya OA, Podkolodnaya NN, Podkolodny NL. Mammalian circadian clock: gene network and computer analysis. *Vavilovskiy zhurnal genetiki i selektsii*. 2014;18(4/2):928–38 (In Russ.)].
2. Vitaterna MH, King DP, Chang AM, et al. Mutagenesis and mapping of a mouse gene, clock, essential for circadian behavior. *Science*. 1994;264(5159):719–25. doi: 10.1126/science.8171325
3. Ikeda M, Nomura M. cDNA cloning and tissue-specific expression of a novel basic helix-loop-helix/PAS protein (BMAL1) and identification of alternatively spliced variants with alternative translation initiation site usage. *Biochem Biophys Res Commun*. 1997;233(1):258–64. doi: 10.1128/MCB.16.4.1706
4. Zhou YD, Barnard M, Tian H, et al. Molecular characterization of two mammalian bHLH-PAS domain proteins selectively expressed in the central nervous system. *Proc Natl Acad Sci U S A*. 1997;94(2):713–8. doi: 10.1073/pnas.94.2.713
5. Ikeda M, Yu W, Hirai M, et al. cDNA cloning of a novel bHLH-PAS transcription factor superfamily gene, BMAL2: Its mRNA expression, subcellular distribution, and chromosomal localization. *Biochem Biophys Res Commun*. 2000;275(2):493–502. doi: 10.1006/bbrc.2000.3248
6. Sasaki M, Yoshitane H, Du NH, et al. Preferential inhibition of BMAL2-CLOCK activity by PER2 reemphasizes its negative role and a positive role of BMAL2 in the circadian transcription. *J Biol Chem*. 2009;284(37):25149–59. doi: 10.1074/jbc.M109.040758
7. Kovanen L, Saarikoski ST, Aromaa A, et al. ARNTL (BMAL1) and NPAS2 Gene Variants Contribute to Fertility and Seasonality. *PLoS One*. 2010;5(4):e10007. doi: 10.1371/journal.pone.0010007
8. Lavtar P, Rudolf G, Maver A, et al. Association of circadian rhythm genes *ARNTL/BMAL1* and *CLOCK* with multiple sclerosis. *PLoS One*. 2018;13(1):e0190601. doi: 10.1371/journal.pone.0190601
9. Nievergelt CM, Kripke DF, Barrett TB, et al. Suggestive evidence for association of the circadian genes PERIOD3 and ARNTL with bipolar disorder. *Am J Med Genet B Neuropsychiatr Genet*. 2006;141B(3):234–41. doi: 10.1002/ajmg.b.30252
10. Robilliard DL, Archer SN, Arendt J, et al. The 3111 clock gene polymorphism is not associated with sleep and circadian rhythmicity in phenotypically characterized human subjects. *J Sleep Res*. 2002;11(4):305–12. doi: 10.1046/j.1365-2869.2002.00320.x
11. Pedrazzoli M, Louzada FM, Pereira DS, et al. Clock polymorphisms and circadian rhythms phenotypes in a sample of the Brazilian population. *Chronobiol Int*. 2007;24(1):1–8. doi: 10.1080/07420520601139789
12. World Health Organization. MONICA Psychosocial Optional Study. Suggested Measurement Instruments. Copenhagen: WHO Regional Office for Europe; 1988.
13. Spielberger CD. Anxiety as an emotional state. Anxiety: Current trends in theory and research. New York: Academic Press, 1972. Vol. 1. P. 24–49.
14. MONICA Monograph and Multimedia Sourcebook. Helsinki; 2003; 237 p.
15. Бюль А, Цёфель П SPSS: искусство обработки информации. Анализ статистических данных и восстановление скрытых закономерностей. Пер с нем. СПб.: ООО «ДиаСофтЮП». 2015. 608 с. Byuyul A, Tsefel P. SPSS: *iskusstvo obrabotki informatsii. Analiz statisticheskikh dannyykh i vosstanovlenie skrytykh zakonomernostey* [SPSS: data processing art. Analysis of statistical data and restore hidden patterns]. Transl. from German. St. Petersburg: LLC “DiaSoftYuP”. 2002. 608 p. (In Russ.)].
16. Pandis N. The chi-square test. *Am J Orthod Dentofacial Orthop*. 2016;150(5):898–9. doi: 10.1016/j.ajodo.2016.08.009
17. Шарашова ЕЕ, Холматова КК, Горбатова МА, Гржибовский АМ. Применение множественного логистического регрессионного анализа в здравоохранении с использованием пакета статистических программ SPSS. *Наука и здравоохранение*. 2017;(4):5–26. [Sharashova EE, Kholmatova KK, Gorbatova MA, Grzhibovskiy AM. Multivariable logistic regression using SPSS software in health research. *Nauka i zdravookhraneniye*. 2017;(4):5–26 (In Russ.)].
18. Papadimitriou GN, Linkowski P. Sleep disturbance in anxiety disorders. *Int Rev Psychiatry*. 2005;17(4):229–36. doi: 10.1080/09540260500104524
19. Takahashi JS, Hong H-K, Ko CH, McDearmon EL. The genetics of mammalian circadian order and disorder: Implications for physiology and disease. *Nat Rev Genet*. 2008;9:764–75. doi: 10.1038/nrg2430
20. Rosbash M, Bradley S, Kadener S, et al. Transcriptional feedback and definition of the circadian pacemaker in *Drosophila* and animals. *Cold Spring Harb Symp Quant Biol*. 2007;72:75–83. doi: 10.1101/sqb.2007.72.062

21. Rijo-Ferreira F, Takahashi JS. Genomics of circadian rhythms in health and disease. *Genome Med.* 2019;11:82. doi: 10.1186/s13073-019-0704-0
22. Corbett BA, Schupp CW, Levine S, Mendoza S. Comparing cortisol, stress, and sensory sensitivity in children with autism. *Autism Res.* 2009;2:39-49. doi: 10.1002/aur.64
23. Landgraf D, Long JE, Proulx CD, et al. Genetic Disruption of Circadian Rhythms in the Suprachiasmatic Nucleus Causes Helplessness, Behavioral Despair, and Anxiety-like Behavior in Mice. *Biol Psychiatry.* 2016;80(11):827-35. doi: 10.1016/j.biopsych.2016.03.1050
24. Hogenesch JB, Gu YZ, Jain S, Bradfield CA. The basic-helix-loop-helix-PAS orphan MOP3 forms transcriptionally active complexes with circadian and hypoxia factors. *Proc Natl Acad Sci USA.* 1998;95:5474-9. doi: 10.1073/pnas.95.10.5474
25. Bunger MK, Wilsbacher LD, Moran SM, et al. Mop3 is an essential component of the master circadian pacemaker in mammals. *Cell.* 2000;103:1009-17. doi: 10.1016/s0092-8674(00)00205-1
26. Partonen T, Treutlein J, Alpmann A, et al. Three circadian clock genes *Per2*, *Arntl*, and *Npas2* contribute to winter depression. *Ann Med.* 2007;39:229-38. doi: 10.1080/07853890701278795
27. Гафаров ВВ, Гагулин ИВ, Громова ЕА и др. Ассоциация полиморфизма rs2278749 гена *ARNTL* с некоторыми компонентами аффективных расстройств и нарушениями сна в мужской Новосибирской популяции 25–44 лет. *Мир науки, культуры, образования.* 2016;6(61):315-9. [Gafarov VV, Gagulin IV, Gromova EA, et al. Association of polymorphism rs2278749 gene *ARNTL* with certain affective disorders and sleep disorders in the male population of Novosibirsk, aged 25–44. *Mir nauki, kul'tury, obrazovaniya.* 2016;6(61):315-9 (In Russ.)].

Поступила/отрецензирована/принята к печати

Received/Reviewed/Accepted

15.03.2023/01.06.2023/04.06.2023

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/0000-0001-5255-5647>

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

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

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