Вавиловский журнал генетики и селекции. 2021;25(5):593-602
DOI 10.18699/VJ21.066

Перевод на английский язык https://vavilov.elpub.ru/jour

# Комплексный анализ влияния аллельного полиморфизма 5-HTTLPR на поведенческие и нейрофизиологические показатели исполнительного контроля у людей из разных этнических групп в Сибири

А.Н. Савостьянов[1, 2, 5] ✉, Д.В. Базовкина[1], С.А. Лашин[1, 5], С.С. Таможников[2], А.Е. Сапрыгин[1, 2], Т.Н. Астахова[5], У.Н. Кавай-оол[4], Н.В. Борисова[3], А.Г. Карпова[3]

[1] Федеральный исследовательский центр Институт цитологии и генетики Сибирского отделения Российской академии наук, Новосибирск, Россия
[2] Научно-исследовательский институт нейронаук и медицины, Новосибирск, Россия
[3] Северо-Восточный федеральный университет им. М.К. Аммосова, Якутск, Россия
[4] Тувинский научный центр, Кызыл, Республика Тыва, Россия
[5] Новосибирский национальный исследовательский государственный университет, Новосибирск, Россия
✉ a-sav@mail.ru

**Аннотация.** Аллельный полиморфизм гена транспортера серотонина 5-HTTLPR рассматривается как один из факторов, определяющих генетическую предрасположенность человека к развитию широкого ряда аффективных нарушений, включая депрессию. Во многих исследованиях было показано, что климатические и социальные условия жизни людей могут оказать существенное влияние на взаимосвязь 5-HTTLPR с риском депрессии. Стоп-сигнал парадигма (ССП) – это экспериментальный метод, позволяющий оценить способности человека к контролю своего поведения в условиях изменяющейся внешней среды. В ССП эксперименте испытуемый должен либо быстро нажимать на одну из нескольких кнопок после появления целевых стимулов, либо подавлять уже начатое движение, если после целевого стимула следует запрещающий сигнал. В представленной работе исследуются ассоциации полиморфизма 5-HTTLPR с оценками уровня личностной тревожности, а также поведенческими и нейрофизиологическими (электроэнцефалограмма, ЭЭГ) показателями способности к контролю двигательных реакций в ССП у представителей трех этно-региональных групп – здоровых европеоидов из г. Новосибирска, монголоидных групп коренного населения Республики Тыва и Республики Саха (Якутия). Целью исследования было сопоставление генетических, этнографических и психологических эффектов на способность индивида к контролю моторных ответов. Амплитуда премоторного пика вызванного потенциала использована в качестве нейрофизиологического маркера готовности человека к выполнению целенаправленных действий. Выявлено, что частота встречаемости аллеля *S* полиморфизма 5-HTTLPR достоверно выше для обеих монголоидных групп в сравнении с европеоидной. Генотип *S/S* ассоциирован с повышенным уровнем личностной тревожности и одновременно с лучшей способностью к контролю движений в условиях ССП эксперимента. Уровень тревожности, пол испытуемых, этническая принадлежность и аллельный полиморфизм 5-HTTLPR оказывают статистически достоверное влияние на амплитуду премоторного потенциала готовности, регистрируемого в условиях ССП в лобных и теменно-затылочных областях коры. Наши данные подтверждают гипотезу, что генотип *S/S* полиморфизма 5-HTTLPR может быть ассоциирован с большей успешностью адаптации к климатическим условиям, связанным с высоким риском для жизни, в сравнении с генотипами *L/L* и *L/S*.
Ключевые слова: транспортер серотонина; полиморфизм 5-HTTLPR; личностная тревожность; парадигма стоп-сигнал; премоторный вызванный потенциал.

**Для цитирования:** Савостьянов А.Н., Базовкина Д.В., Лашин С.А., Таможников С.С., Сапрыгин А.Е., Астахова Т.Н., Кавай-оол У.Н., Борисова Н.В., Карпова А.Г. Комплексный анализ влияния аллельного полиморфизма 5-HTTLPR на поведенческие и нейрофизиологические показатели исполнительного контроля у людей из разных этнических групп в Сибири. *Вавиловский журнал генетики и селекции*. 2021;25(5):593-602. DOI 10.18699/VJ21.066

# Comprehensive analysis of the 5-HTTLPR allelic polymorphism effect on behavioral and neurophysiological indicators of executive control in people from different ethnic groups in Siberia

A.N. Savostyanov[1, 2, 5] ✉, D.V. Bazovkina[1], S.A. Lashin[1, 5], S.S. Tamozhnikov[2], A.E. Saprygin[1, 2], T.N. Astakhova[5], U.N. Kavai-ool[4], N.V. Borisova[3], A.G. Karpova[3]

[1] Institute of Cytology and Genetics of the Siberian Branch of the Russian Academy of Sciences, Novosibirsk, Russia
[2] Scientific-Research Institute of Neuroscience and Medicine, Novosibirsk, Russia
[3] M.K. Ammosov North-Eastern Federal University, Yakutsk, Sakha Republic, Russia
[4] Tuvan Scientific Center, Kyzyl, Tyva Republic, Russia
[5] Novosibirsk State University, Novosibirsk, Russia
✉ a-sav@mail.ru

© Савостьянов А.Н., Базовкина Д.В., Лашин С.А., Таможников С.С., Сапрыгин А.Е., Астахова Т.Н., Кавай-оол У.Н., Борисова Н.В., Карпова А.Г., 2021
Контент доступен под лицензией Creative Commons Attribution 4.0

**Abstract.** The allelic polymorphism of the serotonin transporter gene 5-HTTLPR is considered as one of the factors determining an individual genetic predisposition to the development of a wide range of affective disorders, including depression. Many studies have shown that the climatic and social conditions of people's life can have a significant impact on the connections of 5-HTTLPR with the risk of depression. The stop-signal paradigm (SSP) is an experimental method allowing evaluating an individual ability to the self-control of behavior in a changing environment. In the SSP experiment, a subject should either press one of several buttons quickly after the appearance of the target stimuli or suppress the already started movement if an inhibitory signal follows the target stimulus. The aim of this study is a research of associations between the allelic the 5-HTTLPR polymorphism and the individual scores of the personal anxiety level, as well as the behavioral and neurophysiological indicators of the ability to self-control over motor reactions in the SSP. The study was conducted among people from three ethno-regional groups: healthy Caucasoids from Novosibirsk, the Mongoloid groups of the indigenous population of the Tuva Republic and Sakha Republic (Yakutia). Genetic, ethnographic, and psychological influences on an individual's ability to control motor responses were compared. The amplitude of the premotor peak of the evoked brain potential was used as a neurophysiological marker of the person's readiness to the execution of target-directed activity. It was revealed that the frequency of the *S*-allele polymorphism 5-HTTLPR was significantly higher for both mongoloid groups compared to the Caucasoids. The *S/S* genotype was associated with an increased level of personal anxiety and at the same time with a better ability to the self-control of behavior in the SSP experiment. Anxiety level, participants' sex, ethnicity, and allelic polymorphism 5-HTTLPR had a statistically significant effect on the amplitude of the premotor readiness potential recorded under the SSP conditions in the frontal and parietal-occipital cortical regions. Our data support the hypothesis that the *S/S* genotype of the 5-HTTLPR polymorphism may be associated with more success in adapting to the climatic conditions connected with high life risk in comparison to *L/L* and *L/S* genotypes.
Key words: serotonin transporter; 5-HTTLPR polymorphism; personal anxiety; stop-signal paradigm; premotor evoked potential.

**For citation:** Savostyanov A.N., Bazovkina D.V., Lashin S.A., Tamozhnikov S.S., Saprygin A.E., Astakhova T.N., Kavai-ool U.N., Borisova N.V., Karpova A.G. Comprehensive analysis of the 5-HTTLPR allelic polymorphism effect on behavioral and neurophysiological indicators of executive control in people from different ethnic groups in Siberia. *Vavilovskii Zhurnal Genetiki i Selektsii = Vavilov Journal of Genetics and Breeding*. 2021;25(5):593-602. DOI 10.18699/VJ21.066

## Введение

Предметом психологической генетики является установление молекулярных маркеров, ассоциированных с психологическими особенностями здоровых людей и предрасположенностью к появлению психиатрических и неврологических заболеваний (Eysenck, 1990; Miller, Lynam, 2003). Полиморфизм транспортера нейромедиатора серотонина (5-HTT) – один из наиболее подробно изученных молекулярных маркеров предрасположенности к широкому ряду психических нарушений (Lesch et al., 1997; Arango et al., 2003). У человека транспортер серотонина кодируется геном *SLC6A4*, локализованным на 17-й хромосоме (Gelernter et al., 1995). Промоторная область гена транспортера серотонина (5-HTTLPR) включает 16 тандемных повторов длиной около 20 п. н., полиморфизм 5-HTTLPR представлен двумя аллельными вариантами: длинным, содержащим 16 повторов (аллель *L*), и коротким, содержащим 14 повторов (аллель *S*). Известно, что аллель *S* ассоциирован с уменьшенной эффективностью транспортной функции этого белка (Lesch et al., 1996). Кроме того, длинный аллель содержит *A/G* единичный нуклеотидный полиморфизм, причем аллель *Lg* функционально похож на аллель *S* (Hu et al., 2005).

Было выявлено, что жизненный стресс повышает риск появления депрессии у носителей аллеля *S* (Caspi et al., 2003). Однако взаимосвязь этого аллеля со стрессом и депрессией до настоящего времени остается темой активных дискуссий (Munafò et al., 2009; Risch et al., 2009; Knyazev et al., 2017). В некоторых работах такая связь подтверждается, а в других, наоборот, отвергается. Также существуют исследования, согласно которым аллель *S* ассоциируется не только с негативными качествами. В ряде случаев люди с *S* аллелем показывают более высокие результаты в сравнении с носителями генотипа *L/L* при решении широкого ряда когнитивных задач (Homberg, Lesch, 2011), бóльшую успешность в тесте на расходящихся мыслях (Volf et al., 2009), демонстрируют повышенные способности к визуальному планированию (Roiser et al., 2006) и повышенное внимание к различиям в вероятности выигрыша, показывают более интенсивную обработку ошибок (Althaus et al., 2009), высокую производительность при тестировании на сортировку карт в задаче Висконсина (Borg et al., 2009) и более высокие показатели IQ (Вольф и др., 2015). Все перечисленные результаты могут быть объяснены гипотезой «дифференциальной восприимчивости», согласно которой так называемые аллели риска могут иметь более высокую чувствительность к экологическим вызовам. То, что вредно в одних обстоятельствах, может оказаться выгодным в других жизненных ситуациях.

Ассоциация полиморфизма 5-HTTLPR с личностными особенностями у здоровых людей также служит темой для многих дебатов (Hariri et al., 2005; Dannlowski et al., 2008; van der Meer et al., 2016). Было выявлено, что ассоциации между разными аллелями 5-HTTLPR и личностными чертами у здоровых испытуемых в существенной степени модулируются этнокультурной принадлежностью людей (Savostyanov et al., 2015). В целом из обзора научной литературы можно сделать вывод, что при поиске маркеров психических заболеваний или личностных особенностей невозможно ограничиться только молекулярно-генетическим уровнем описания нервной системы. Необходимо учитывать особенности поведения человека в изменяющихся условиях внешней среды, включая его поведение в социуме.

При изучении сложных многофакторных ассоциаций между генотипом и поведением большое значение имеет выбор экспериментальной модели, позволяющей проводить такие исследования. Одной из таких моделей является парадигма стоп-сигнал (ССП) (Band et al., 2003).

ССП разработана как метод оценки способности человека контролировать собственные действия в условиях изменяющейся внешней среды при остром дефиците времени для принятия решений. Суть метода состоит в том, что человек в случайном порядке либо выполняет быстрые целенаправленные действия в ответ на появление целевых событий, либо подавляет уже начатую активность, если за целевым событием следует запрещающий сигнал. Ранее мы выявили, что полиморфизм 5-HTTLPR ассоциирован с показателями моторного контроля в условиях ССП (Карпова и др., 2017). Носители *S* аллеля демонстрировали значительно лучшие показатели контроля над движениями в сравнении с людьми с генотипом *L/L*. В другом нашем исследовании было найдено, что ССП может быть использована для изучения эндофенотипических различий между испытуемыми (Savostyanov et al., 2009). Сравнение ЭЭГ реакций в условиях ССП выявило достоверные различия между людьми с разным уровнем тревожности, касающиеся динамики нейрофизиологических процессов, связанных с контролем над движениями. Таким образом, на основании предварительных исследований можно заключить, что анализ поведенческих и нейрофизиологических показателей, зарегистрированных в ССП экспериментах, позволяет выявить их зависимость одновременно от генетических особенностей людей, уровня их личностной тревожности и ряда других показателей, включая пол и возраст обследованных.

В данной статье представлен многофакторный анализ ассоциаций между аллельным полиморфизмом 5-HTTLPR, уровнем личностной тревожности, а также поведенческими и нейрофизиологическими показателями, отражающими активность мозга в условиях моторного контроля. Одним из хорошо исследованных нейрофизиологических маркеров моторного контроля, выявляемых в ССП, является премоторный потенциал готовности (так называемый Bereitschaftspotential, или readiness potential). Этот электрографический мозговой ответ выявляется на ЭЭГ во временных интервалах, непосредственно предшествующих выполнению запланированных действий. Амплитуда и корковая топография премоторного потенциала отражают готовность человека к совершению действия.

Мы провели сравнительное исследование в трех группах здоровых молодых людей, различающихся по этническим особенностям и региону проживания. Была обследована большая группа европеоидов (преимущественно русских), постоянно проживающих в большом индустриальном городе (Новосибирск). Кроме того, обследованы две независимые друг от друга группы сибирских монголоидов – тувинцы, проживающие в Республике Тыва, г. Кызыл, и группа монголоидов, состоящая преимущественно из якутов и эвенков, проживающих в Республике Саха (Якутия). Наша гипотеза состояла в том, что влияние уровня тревожности и полиморфизма 5-HTTLPR сказывается на амплитуде премоторного мозгового потенциала в условиях активации движений в ССП.

## Материалы и методы

**Испытуемые.** В обследовании участвовали 294 молодых здоровых испытуемых (117 мужчин, 177 женщин), средний возраст 23.4 ± 3.2 года, преимущественно студенты различных вузов. Из числа обследованных 121 человек постоянно проживал в г. Новосибирске и относил себя к одной из европеоидных этнических групп (приблизительно 72 % – русские, 10 % – украинцы, 7 % – татары, 4 % – евреи, 7 % – остальные). 94 человека были обследованы на базе Тувинского государственного университета, г. Кызыл, Республика Тыва. Все испытуемые из этой группы относили себя к этническим тувинцам. Еще 79 человек обследованы на базе Северо-Восточного федерального университета, г. Якутск. Из этой группы приблизительно 80 % отнесли себя к якутам (саха), 15 % – к эвенкам, около 5 % – к юкагирам.

Все испытуемые подписывали информированное согласие на участие в обследовании и заполняли анкету, в которой отмечали наличие у них различных заболеваний. Критерием исключения было наличие психических или нейрофизиологических заболеваний, а также травм головного мозга в течение трех лет перед обследованием. Кроме того, из экспериментальной выборки исключались участники, которые указали в анкете, что употребляют наркотические или психоактивные вещества. Также из обследования были исключены беременные женщины и женщины в первые четыре дня менструального цикла. Протокол обследования соответствовал требованиям Хельсинкской декларации по биомедицинской этике и был утвержден этическим комитетом НИИ физиологии и фундаментальной медицины.

Перед началом обследования все испытуемые заполнили русскую версию психологического опросника Ч. Спилбергера для оценки уровня ситуативной и личностной тревожности. Кроме того, у всех участников были взяты пробы буккального эпителия для определения аллельного полиморфизма 5-HTTLPR.

**Определение полиморфизма 5-HTTLPR.** Геномная ДНК была выделена из проб буккального эпителия при помощи набора для выделения ДНК («Биосилика», Россия). Генотипы испытуемых (*L*/*L*, *L*/*S*, *S*/*S*) были определены при помощи ПЦР с использованием специфических праймеров F 5′-ggcgttgccgctctgaattgc-3′ и R 5′-gagggactgag ctggacaacccac-3′ (Lesch et al., 1996) и образцов геномной ДНК в качестве матрицы. Продукты ПЦР разделяли при помощи электрофореза в 3 % агарозном геле, окрашенном бромистым этидием. Размеры *S* и *L* аллелей для 5-HTTLPR были соответственно 489 и 529 п. н. Для определения полиморфизма *La*/*Lg* продукты амплификации расщепляли в течение 3 ч эндонуклеазой MspI. Полученные фрагменты разделяли и визуализировали на 3 % агарозном геле, окрашенном бромистым этидием. Размеры продуктов расщепления для *La* аллеля составили 340, 127 и 62 п. н., в то время как для *Lg* аллеля – 174, 166, 127 и 62 п. н. *Lg* аллель был включен в группу *S* аллелей, поскольку эти два аллеля функционально сходны (Hu et al., 2005).

**Экспериментальная парадигма «стоп-сигнал».** В эксперименте использовали методику, предложенную Бандом с соавторами (Band et al., 2003) и адаптированную для ЭЭГ-регистрации Савостьяновым с соавторами (Savostyanov et al., 2009). Эксперимент был оформлен в виде компьютерной игры «Охота». Участнику в случайном порядке предъявлялось 130 зрительных стимулов (50 % танк

и 50 % олень). Стимулы размером 5 × 7 см появлялись в центре компьютерного экрана, расположенного примерно в 1 м от головы испытуемого. Время демонстрации стимула на экране – 0.75 с, интервал между стимулами случайно варьировал в пределах 3–5 с. Задачей испытуемого было как можно быстрее нажимать на левую кнопку после появления оленя (что соответствовало выстрелу из арбалета) и на правую кнопку после появления танка (что соответствовало выстрелу из противотанкового оружия). Если участник успевал правильно нажать на кнопку до исчезновения изображения с экрана, ему прибавлялись игровые очки. Если участник неправильно выбирал кнопку или нажимал ее после 0.75 с, его игровой счет убавлялся. В 35 % случаев после появления целевого стимула предъявлялся стоп-сигнал (красный квадрат в центре рисунка с надписью “Stop”). Интервал между появлением целевого сигнала и стоп-сигнала варьировал в пределах от 0.25 до 0.75 с. В случае появления стоп-сигнала участник должен был воздержаться от уже начатого движения. Если участник останавливал движение, его счет не менялся. Если же он нажимал на кнопку после появления стоп-сигнала, его счет убывал. Соответственно, все задания ССП подразделялись на условие “Go”, когда следовало нажимать на кнопку (100 заданий из 130), и условие “Stop” (30 заданий из 100), когда следовало подавлять движение. Последовательность заданий из обоих условий была рандомизирована для всех испытуемых.

**Регистрация ЭЭГ** выполнялась при помощи actiChamp усилителя биопотенциалов фирмы Brain Products (Германия) с полосой пропускания 0.3–100 Гц, частотой дискретизации сигнала 1000 Гц. Электроды располагались по международной схеме 10–5 % с заземлением на AFz и референтом на Cz. У участников из Новосибирска ЭЭГ регистрировалось при помощи 128 каналов, у участников из Кызыла и Якутска – при помощи 64 каналов. Дополнительно у всех участников записывалась электроокулограмма (VEOG, HEOG) и ЭКГ.

**Предобработка ЭЭГ и вычисление вызванных потенциалов.** Для оценки изменений в амплитуде сигналов, ассоциированных с появлением целевого стимула, связанные с событием потенциалы (ERP) вычислялись при помощи программного пакета ERPLAB (https://erpinfo.org/erplab). Фрагменты ЭЭГ, содержавшие мышечные артефакты, которые не поддавались коррекции, были исключены из анализа. Для каждого участника было отобрано 80–90 фрагментов ЭЭГ, содержащих метку появления целевого события в условии “Go”. Временной интервал от −1.5 до +3.0 с до и после появления целевого сигнала был выбран для анализа. Временной интервал от −1.5 до −0.5 с перед появлением целевого сигнала использовали для baseline-коррекции.

Предобработка ЭЭГ была выполнена при помощи программного пакета EEGlab_toolbox. ЭЭГ была предварительно отфильтрована в диапазоне 1–40 Гц при помощи эллиптических фильтров. Следуя рекомендациям Delorme и Makeig (2004), процедуры ре-референса для усредненного референта и вычитание базового уровня выполняли во время препроцессинга данных. Для исключения глазодвигательных и мигательных артефактов проводили анализ независимых компонент (ICA). Первоначально веса компонентов были вычислены индивидуально для каждого участника. Компоненты, которые соответствовали глазным артефактам, были выявлены при помощи визуальной проверки совместно с ЭОГ и ЭКГ. Компоненты с артефактами были удалены в ходе препроцессинга ЭЭГ.

Связанные с событиями потенциалы (ERP), которые вычислялись в программном пакете ERPLAB, применялись для оценки изменений в мозговой активности, ассоциированной с выполнением моторных заданий. После удаления артефактов мы вычисляли значения ERP, используя программу ERPLAB независимо для каждого канала ЭЭГ и каждого участника. Полученные результаты были отфильтрованы при помощи cutoff фильтра в 15 Гц, затем средняя амплитуда для премоторного пика готовности вычислялась во временном окне от 350 до 600 мс после появления целевого стимула.

**Статистическая обработка результатов.** Для статистической оценки достоверности полученных поведенческих результатов использовали одномерный дисперсионный анализ (ANOVA) с одной целевой и тремя фиксированными переменными. В качестве целевой переменной выбирали независимо друг от друга один из трех показателей – уровень личностной тревожности, время (в миллисекундах) и качество (процент верных решений) выполнения задания в условии “Go”. В качестве фиксированных переменных одновременно задавались факторы «пол» (мужчины или женщины), «этно-региональная группа» (новосибирские европеоиды, тувинцы, якутская группа), «полиморфизм 5-HTTLPR» (*L/L*, *L/S* или *S/S* генотипы).

Для обработки амплитуды вызванных потенциалов данные, полученные для каждого канала ЭЭГ, усреднялись по 11 группам электродов, соответствующих левой лобной, медиальной лобной, правой лобной, левой височной, правой височной, левой центральной, медиальной центральной, правой центральной, левой теменно-затылочной, медиальной теменно-затылочной и правой теменно-затылочной областям коры головного мозга. После этого применялся многомерный дисперсионный ANOVA с повторными замерами и поправкой Гринхауса–Гейссера на коррекцию сферичности с факторами «корковые регионы» (11 участков коры), «пол» (мужчины или женщины), «этно-региональная группа» (новосибирские европеоиды, тувинцы, якутская группа), «полиморфизм 5-HTTLPR» (*L/L*, *L/S* или *S/S* генотипы), «уровень тревожности» (люди с относительной низкой или относительно высокой тревожностью, разделение выборки сделано по медианному значению оценок тревожности).

## Результаты

### Распространенность аллелей 5-HTTLPR в региональных группах

Распространенность различных аллелей полиморфизма 5-HTTLPR среди испытуемых из городов Новосибирска, Кызыла и Якутска представлена в таблице. Среди представителей европеоидной выборки из Новосибирска частота встречаемости *L* аллеля (56.6 %) превышала частоту для *S* аллеля (43.4 %), тогда как в обеих монголоидных выборках существенно чаще встречался *S* аллель. При

Частота встречаемости *L* и *S* аллелей полиморфизма 5-HTTPLR в региональных группах обследованных

| Регион обследования | Количество человек с генотипом | | | Общее количество обследованных | Вероятность встречаемости аллеля в группе, % | |
|---|---|---|---|---|---|---|
| | *L/L* | *L/S* | *S/S* | | *L* | *S* |
| Новосибирск | 41 | 55 | 25 | 121 | 56.6 | 43.4 |
| Республика Тыва | 6 | 38 | 50 | 94 | 26.6 | 73.4 |
| Республика Саха (Якутия) | 4 | 16 | 59 | 79 | 15.2 | 84.8 |
| Всего | 51 | 109 | 134 | 294 | 35.8 | 64.1 |

Примечание. Для сравнения европеоидной и двух монголоидных (якутская и тувинская) групп $\chi^2 = 23.55$, $p < 0.01$.

сравнении трех групп имелись четыре степени свободы, граничное значение $\chi^2$ для трех степеней свободы – больше 9.50; между обследованными группами $\chi^2 = 23.55$, достоверность межгрупповых различий при сравнении новосибирской европеоидной и двух монголоидных выборок $p < 0.01$ (см. таблицу).

Важно отметить, что в выборке якутов и эвенков частота встречаемости *S* аллеля (84.8 %) была выше, чем в выборке тувинцев (73.4 %). При сравнении якутской и тувинской групп имелись две степени свободы, граничное значение $\chi^2$ для двух степеней свободы – больше 5.99; между обследованными двумя группами $\chi^2 = 8.30$, достоверность межгрупповых различий при сравнении двух монголоидных (якутской и тувинской) выборок между собой $p < 0.03$. Таким образом, две монголоидные выборки различались между собой по распространенности аллелей полиморфизма 5-HTTLPR, хотя и не так контрастно, как обе они отличались от европеоидной выборки.

### Ассоциация эффектов группы, пола и полиморфизма 5-HTTLPR с уровнем личностной тревожности

Уровень личностной тревожности, оцененный при помощи опросника Ч. Спилбергера, достоверно различался между участниками разного пола. Тревожность была достоверно выше для женщин (среднее 26.8 ± 0.8), чем для мужчин (среднее 23.8 ± 0.9), $F_{(1, 294)} = 9.05$; $p = 0.003$; $\eta^2 = 0.050$ (рис. 1, *а*). Основной эффект фактора «группа» наблюдался также при сравнении оценок тревожности для представителей испытуемых из разных регионов: $F_{(2, 294)} = 3.91$; $p = 0.021$; $\eta^2 = 0.053$ (см. рис. 1, *б*). Минимальная тревожность обнаружена в группе тувинцев (среднее 23.2 ± 1.2), а максимальная – в группе якутов (среднее 27.1 ± 1.2), тогда как в группе европеоидов средний уровень тревожности имел промежуточное значение между двумя монголоидными группами (25.6 ± 0.8).

Основной эффект полиморфизма 5-HTTLPR на уровень личностной тревожности был статистически достоверен: $F_{(2, 294)} = 4.93$; $p = 0.008$; $\eta^2 = 0.032$ (см. рис. 1, *в*). Уровень тревожности для носителей генотипов *L/L* (среднее 23.9 ± 1.6) и *L/S* (23.6 ± 0.9) оказался достоверно ниже, чем для людей с генотипом *S/S* (26.7 ± 0.7). Post-hoc сравнение не выявило достоверных различий по уровню тревожности между людьми с генотипами *L/L* и *L/S* ($p > 0.5$), но обнаружило достоверное различие людей с генотипом *S/S* и носителями двух других генотипов ($p < 0.03$).

Эффекты факторов пола, группы и полиморфизма 5-HTTLPR на уровень тревожности достоверно не взаимодействовали между собой. Вычисление эффекта каждого из этих факторов под контролем двух других не приводило к исчезновению достоверности эффектов, хотя достоверность фактора 5-HTTLPR в этом случае несколько снижалась ($p = 0.008$ без учета группы и пола *vs* $p = 0.035$ под контролем группы и пола). Таким образом, влияние названных трех факторов на уровень тревожности можно рассматривать как независимое друг от друга.

### Ассоциация эффектов группы, пола, личностной тревожности и полиморфизма 5-HTTLPR с поведенческими показателями в парадигме стоп-сигнал

Для показателей, оценивающих способность человека подавлять действия после появления стоп-сигнала, никаких достоверных эффектов пола, группы или генотипа, а также их взаимодействий не обнаружено.

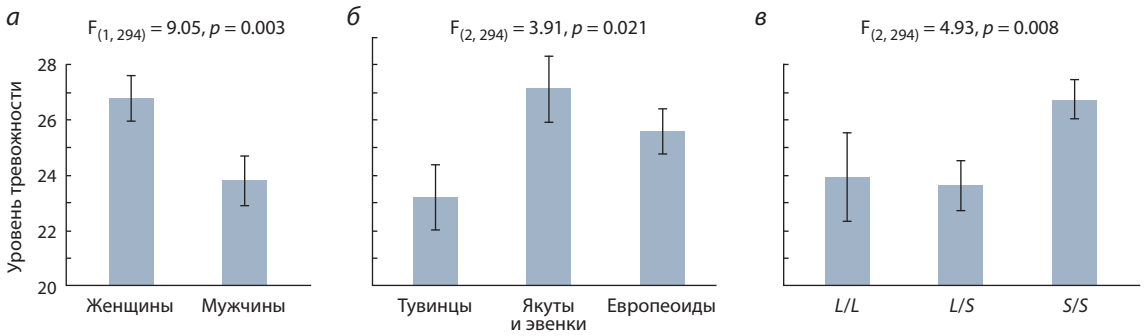


**Рис. 1.** Взаимосвязь уровня личностной тревожности с полом (*а*), этно-региональной принадлежностью участников (*б*) и полиморфизмом 5-HTTLPR (*в*).

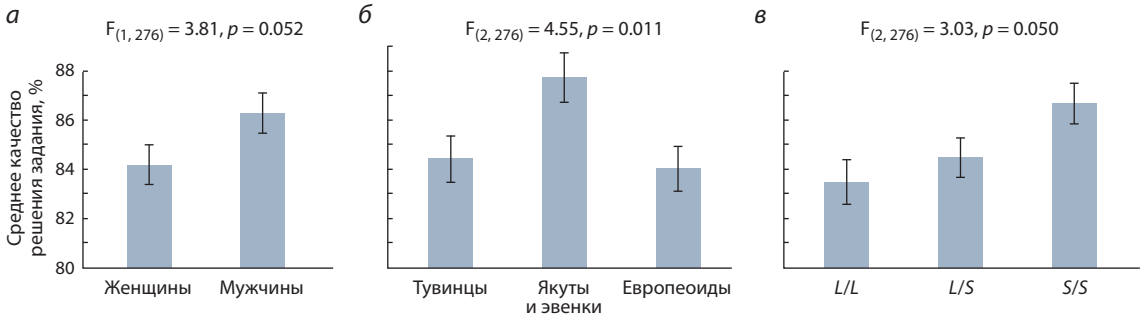


**Рис. 2.** Взаимосвязь качества решения задачи в условии "Go" парадигмы стоп-сигнал с полом (*а*), этно-региональной принадлежностью участников (*б*) и полиморфизмом 5-HTTLPR (*в*).

Достоверный эффект группы выявлен для показателя времени реакции в условии "Go": $F_{(2, 276)} = 3.66$; $p = 0.052$; $\eta^2 = 0.013$. Тувинцы (среднее время 561 ± 3 мс) и якуты (562 ± 4 мс) показали более быстрое время реакции в сравнении с европеоидами (569 ± 3 мс). Post-hoc сравнения не нашли достоверных различий по времени реакции между тувинской и якутской группами ($p > 0.7$), но обнаружили отличия европеоидов от обеих других групп ($p < 0.05$). Также для показателя времени реакции найден достоверный эффект пола: $F_{(1, 276)} = 3.72$; $p = 0.055$; $\eta^2 = 0.013$. Среднее время реакции было ненамного ниже для мужчин (561 ± 3 мс), чем для женщин (568 ± 3 мс). Эффект полиморфизма 5-HTTLPR или его взаимодействие с другими эффектами для показателя времени реакции были статистически недостоверны.

Для показателя качества выполнения заданий в условии "Go" наблюдался достоверный основной эффект фактора «пол»: $F_{(1, 276)} = 3{,}81$; $p = 0.052$; $\eta^2 = 0.014$ (рис. 2, *а*). Мужчины выполняли это задание с лучшим средним качеством (86.3 ± 0.8 %), чем женщины (84.2 ± 0.8 %). Также для показателя качества был достоверен основной эффект фактора «группа»: $F_{(2, 276)} = 4.55$; $p = 0.011$; $\eta^2 = 0.032$ (см. рис. 2, *б*). Тувинцы (84.3 ± 0.9 %) и европеоиды (84.0 ± 0.9 %) показали одинаковое среднее качество выполнения задания, тогда как среднее качество выполнения задания в якутской группе (87.7 ± 1.0 %) было достоверно выше, чем в первых двух группах. Основной эффект полиморфизма 5-HTTLPR, вычисленный без контроля других факторов, был статистически маргинальным ($p = 0.090$). Однако при вычислении эффекта полиморфизма под контролем уровня личностной тревожности он становится достоверным: $F_{(2, 276)} = 3.03$; $p = 0.050$; $\eta^2 = 0.019$ (см. рис. 2, *в*). Люди с генотипом *S/S* показали лучшее среднее качество решения моторных заданий (86.7 ± 0.8 %) в сравнении с носителями генотипов *L/S* (84.5 ± 0.8 %) и *L/L* (83.5 ± 0.9 %). Эффект уровня тревожности на показатели скорости или качества решения моторных заданий не выявлен. Факторы пола, группы и полиморфизма транспортера серотонина между собой достоверно не взаимодействовали.

В целом по результатам анализа эффектов факторов пола, регионально-этнической группы и полиморфизма 5-HTTLPR на психологические и поведенческие показатели можно сделать вывод о том, что все три выбранных фактора воздействуют как на уровень тревожности, так и на показатели моторного контроля. Однако их эффекты достоверно не влияют друг на друга. Также можно заметить, что, хотя 5-HTTLPR ассоциирован одновременно как с уровнем тревожности, так и с качеством моторного контроля, ни один из показателей моторного контроля не оказался непосредственно зависим от уровня личностной тревожности.

### Ассоциация эффектов группы, пола, личностной тревожности и полиморфизма 5-HTTLPR с амплитудой премоторного вызванного потенциала в парадигме стоп-сигнал

Амплитудно-временной график вызванных потенциалов в левой моторной области и топографическое распределение амплитуды премоторного потенциала показаны на рис. 3. Первоначально влияние различных факторов на амплитуду премоторного вызванного потенциала оценивалось сразу для всех 11 корковых регионов. При таком способе оценки были выявлены только достоверные эффекты региона ($F_{(10, 2920)} = 300.05$; $p < 0.0001$) и группы ($F_{(2, 294)} = 4.30$; $p = 0.014$). Премоторный потенциал имел отрицательную амплитуду в лобных и височных отделах коры и положительную – в центральных и теменно-затылочных. Амплитуда в левой ($r = -0.18$; $p = 0.003$) и правой ($r = -0.15$; $p = 0.011$) лобных долях отрицательно коррелировала с качеством решения заданий в условиях "Go", а в медиальной центральной ($r = 0.17$; $p = 0.005$) и медиальной теменно-затылочной ($r = 0.14$; $p = 0.024$) областях эти корреляции были положительными. Если учесть, что выбранный нами пик имел отрицательную полярность для лобных областей и положительную – для центральных и теменно-затылочных, то можно сделать вывод, что его большая по модулю амплитуда соответствовала лучшему качеству выполнения заданий во всех областях коры.

Взаимодействия факторов «регион» × «группа», ($F_{(20, 2940)} = 21.28$; $p < 0.0001$; $\eta^2 = 0.195$), «регион» × «полиморфизм 5-HTTLPR» ($F_{(20, 2940)} = 5.81$; $p < 0.0001$; $\eta^2 = 0.046$), «регион» × «уровень тревожности» ($F_{(10, 2950)} = 2.38$; $p = 0.008$; $\eta^2 = 0.049$) и «регион» × «пол» ($F_{(10, 2920)} = 3.99$; $p = 0.011$; $\eta^2 = 0.061$) были статистически высокодостоверными. Эффекты всех факторов проявились только в лобных и затылочно-теменных отделах коры и

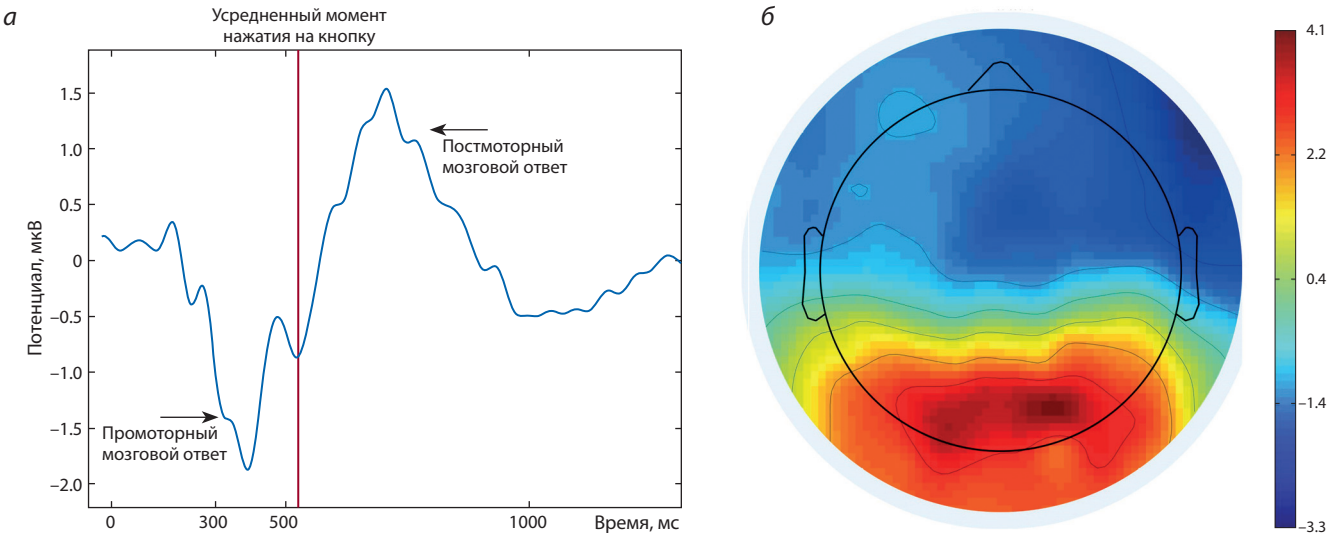


**Рис. 3.** Амплитудно-временной график (*а*) и корковая топография (*б*) для мозговых ERP ответов в условии "Go" ССП.

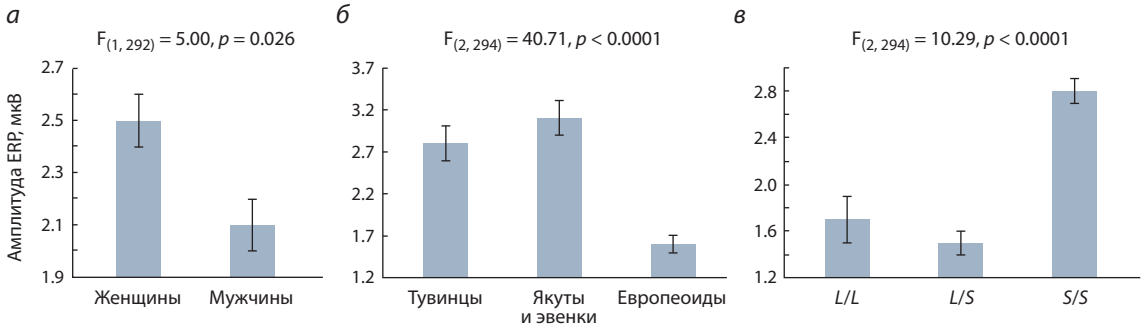


**Рис. 4.** Взаимосвязь амплитуды премоторного пика вызванного мозгового потенциала в условии "Go" ССП в теменно-затылочных отделах коры с полом (*а*), этно-региональной принадлежностью участников (*б*) и полиморфизмом 5-HTTLPR (*в*).

не затрагивали других отделов. Кроме того, поскольку направленность амплитуды пика в передних (отрицательная) и задних (положительная) отделах была разной, то статистический анализ выполнялся отдельно для лобных и затылочно-теменных регионов.

В лобных отделах коры был найден достоверный основной эффект группы ($F_{(2, 294)} = 8.91$; $p < 0.0001$; $\eta^2 = 0.023$). Отрицательная амплитуда пика максимальна по модулю в якутской группе (–2.0 ± 0.2 мкВ), меньше по модулю в тувинской группе (–1.7 ± 0.1 мкВ) и наименьшая по модулю в группе европеоидов (–1.2 ± 0.1 мкВ). Post-hoc сравнения выявили попарные достоверные различия во фронтальной отрицательной амплитуде премоторного пика между всеми тремя группами ($p < 0.01$). Эффект фактора пола для этого показателя также достоверен ($F_{(1, 292)} = 8.30$; $p = 0.004$; $\eta^2 = 0.030$). Отрицательная амплитуда выше по модулю для женщин (–1.8 ± 0.1 мкВ), чем для мужчин (–1.3 ± 0.1 мкВ). Основной эффект полиморфизма 5-HTTLPR достоверен ($F_{(2, 294)} = 3.90$; $p = 0.021$; $\eta^2 = 0.026$). Амплитуда отрицательного пика больше по модулю для носителей генотипа *S/S* (–1.8 ± 0.1 мкВ), чем для людей с генотипами *L/S* (–1.4 ± 0.1 мкВ) и *L/L* (–1.3 ± 0.2 мкВ). Достоверных взаимодействий для всех выбранных факторов не обнаружено. Эффект личностной тревожности и его взаимодействия с другими эффектами в лобных отделах коры тоже недостоверен.

В теменно-затылочных отделах коры выявлены достоверные эффекты пола ($F_{(1, 292)} = 5.00$; $p = 0.026$; $\eta^2 = 0.033$), группы ($F_{(2, 294)} = 40.71$; $p < 0.0001$; $\eta^2 = 0.218$) и полиморфизма 5-HTTLPR ($F_{(2, 294)} = 10.29$; $p < 0.0001$; $\eta^2 = 0.065$) (рис. 4). Положительная амплитуда в задних отделах коры максимальна в якутской группе (3.1 ± 0.2 мкВ), меньше – в тувинской группе (2.8 ± 0.2 мкВ) и наименьшая – в группе европеоидов (1.6 ± 0.1 мкВ). Post-hoc сравнения обнаружили попарные достоверные различия в теменно-затылочной амплитуде премоторного пика между всеми тремя группами ($p < 0.01$). Положительная амплитуда была выше для женщин (2.5 ± 0.1 мкВ), чем для мужчин (2.1 ± 0.1 мкВ). Амплитуда положительного пика больше для носителей генотипа *S/S* (2.8 ± 0.1 мкВ), чем для людей с генотипами *L/S* (1.5 ± 0.1 мкВ) и *L/L* (1.7 ± 0.2 мкВ). Как и для лобной коры, в теменно-затылочной коре достоверных взаимодействий для всех выбранных факторов не выявлено.

Взаимосвязь показателя личностной тревожности с амплитудой вызванного потенциала одновременно в трех

участках теменно-затылочной коры не была статистически достоверной. Однако такая взаимосвязь оказалась достоверной отдельно для левой ($F_{(1, 296)} = 3.93$; $p = 0.048$; $\eta^2 = 0.013$, амплитуда для низкотревожных людей ниже ($1.1 \pm 0.1$ мкВ), чем для высокотревожных ($2.5 \pm 0.2$ мкВ)) и для правой ($F_{(1, 296)} = 6.19$; $p = 0.013$; $\eta^2 = 0.021$, амплитуда для низкотревожных людей ниже ($1.9 \pm 0.2$ мкВ), чем для высокотревожных ($2.5 \pm 0.2$ мкВ)) теменно-затылочных областей и недостоверной для медиальной теменно-затылочной коры ($p > 0.5$).

Таким образом, на основе анализа амплитуды премоторного вызванного потенциала нами выявлены одновременно эффекты группы (наиболее сильные мозговые ответы у якутов, наиболее слабые – у европеоидов), пола (больше амплитуда ответов у женщин, чем у мужчин) и полиморфизма 5-HTTLPR (самые сильные ответы у носителей генотипа *S/S*) и тревожности (сильнее у высоко-, чем у низкотревожных). Амплитуда премоторных потенциалов коррелировала с поведенческим показателем качества решения заданий. Однако эффекты для всех выбранных нами факторов на показатель амплитуды премоторного потенциала друг с другом не взаимодействовали.

## Обсуждение

Выявленная нами встречаемость *S* и *L* аллелей полиморфизма 5-HTTLPR в европеоидной и монголоидных выборках в целом соответствует хорошо известным закономерностям, полученным при сравнении различных этнических групп (Esau et al., 2008; Noskova et al., 2008; Ivanov et al., 2019). Хорошо известно, что *L* аллель более часто встречается у европеоидов, тогда как *S* аллель чаще встречается у монголоидов. Наши данные в целом согласуются с этими результатами. Можно отметить, что европеоиды из г. Новосибирска чаще оказываются носителями *S* аллеля, чем европеоиды из Европы, США и даже из европейской части России. Среди сибирских монголоидов частота встречаемости этого аллеля выше у якутов и эвенков в сравнении с тувинцами. Это косвенно свидетельствует о взаимосвязи *S* аллеля с повышенной адаптивностью к условиям экстремального или субэкстремального климата. Действительно, в ряду Западная Европа – Западная Сибирь – Юго-Восточная и Северо-Восточная Сибирь экстремальность климатических условий для жизни человека нарастает. Встречаемость *S* аллеля также увеличивается по направлению с запада на северо-восток. И хотя в настоящее время у нас нет прямых данных, указывающих на взаимосвязь полиморфизма 5-HTTLPR с механизмами адаптации к экстремальному климату, мы можем допустить наличие такой ассоциации в качестве рабочей гипотезы.

Подтверждением этой гипотезы служит взаимосвязь 5-HTTLPR с поведенческими показателями моторного контроля и уровнем тревожности. В современной психологической литературе тревожность обычно рассматривают как негативный маркер, ассоциированный с повышенным риском ряда заболеваний, таких как депрессия или психосоматические расстройства. Однако в условиях, сопровождающихся повышенной опасностью для жизни, тревожность должна служить адаптивным фактором, снижающим риск гибели человека. Можно заметить, что генетический маркер высокой тревожности (аллель *S*) наиболее распространен в группах людей, живущих в условиях приполярного или полярного климата. Тот же аллель является маркером, ассоциированным с более высокими показателями моторного контроля в экспериментальной модели, оценивающей способность к саморегуляции поведения в условиях дефицита времени. Всё вместе позволяет сформулировать предположение о том, что «плохой» с точки зрения городской среды *S* аллель может оказаться маркером повышенной способности к адаптации в условиях, сопряженных с высокой опасностью для жизни.

Как упомянуто выше, *S* аллель ассоциирован с уменьшенной эффективностью транспортной функции этого белка. Биохимические исследования показывают, что для животных с генотипом *S/S* характерен сниженный уровень серотонина в синаптической щели и сниженный уровень функциональной активности серотонинергических нейронов (Lesch et al., 1996). Известно также, что серотонинергическая система в регуляции поведения ответственна за выполнение тормозного контроля (Munafò et al., 2009). Согласно литературным данным, полученным на психиатрических пациентах, генотип *S/S* должен быть ассоциирован с меньшей способностью к задержке нерелевантных поведенческих ответов (Malloy-Diniz et al., 2011). Однако на наших данных при условии “Stop” в ССП не обнаружено различий между носителями разных аллелей 5-HTTLPR ни по поведенческим, ни по ERP показателям. Можно предположить, что у здоровых людей с генотипом *S/S* снижение активности 5-ОНТ нейронов ассоциировано не с ухудшением тормозного контроля, а с улучшением показателей активационного контроля за счет меньшего подавления двигательных нейронов. В таком случае уменьшение концентрации серотонина в мозге за счет снижения транспортной функции белка-переносчика можно при одних внешних условиях рассматривать как маркер повышенной склонности к импульсивно-тревожному поведению, а при других – как механизм адаптации к высокой опасности.

Помимо выбранного нами аллельного полиморфизма, на поведенческие показатели моторного контроля и уровень тревожности оказывают влияние еще несколько независимых друг от друга факторов. Женщины в среднем более тревожны, чем мужчины. Европеоиды более тревожны, чем тувинцы, но менее тревожны в сравнении с якутами и эвенками. Мужчины лучше справляются с заданиями на моторный контроль, чем женщины. Монголоиды выполняют эти задания в среднем быстрее и лучше, чем европеоиды. При этом статистического взаимодействия выбранных нами факторов не обнаружено. Встречаемость ассоциированного с высокой тревожностью аллеля *S* была выше в обеих монголоидных группах в сравнении с европеоидной, но в то же время тувинцы менее, а якуты и эвенки более тревожны, чем европеоиды. Таким образом, и уровень тревожности, и способность к контролю движений определяются не одним, а широким рядом факторов, взаимодействие между которыми пока остается невыясненным.

Выполненная в рамках данного исследования попытка найти механизм интеграции эффектов генетических и

средовых факторов при помощи анализа мозговых вызванных потенциалов не дала вполне удовлетворительного результата. Мы подтвердили ранее многократно установленный факт, что лобная и теменно-затылочная амплитуда премоторного потенциала готовности коррелирует с успешностью решения двигательных заданий. Также мы показали, что амплитуда этого потенциала зависит от аллельного полиморфизма 5-HTTLPR. Люди с генотипом *S/S* демонстрируют как повышенные способности к контролю движений, так и увеличенную амплитуду премоторных мозговых ответов на ЭЭГ в лобных и теменно-затылочных областях коры. Это позволяет заключить, что взаимосвязь между полиморфизмом 5-HTTLPR и способностью к поведенческому контролю медиируется электрофизиологической активностью соответствующих отделов коры. Также можно заметить, что эффект тревожности был найден только для левой и правой, но не медиальной части теменно-затылочной коры, тогда как достоверный эффект 5-HTTLPR обнаружен для шести выбранных нами отделов коры, включая медиальную теменно-затылочную и все лобные области. На этом основании можно утверждать, что, хотя и эффект тревожности, и аллельный полиморфизм транспортера серотонина одинаково проявляются на амплитуде премоторного потенциала, они имеют разную топографию на корковых областях: эффект тревожности затрагивает существенно более узкую область коры, чем эффект аллельного полиморфизма. Что же касается эффектов пола и этно-региональной принадлежности испытуемых на амплитуду мозговых ответов, то нам к настоящему времени не удалось ни отделить их от эффекта аллельного полиморфизма, ни описать механизм их взаимодействия. Все три фактора влияют на амплитуду премоторного потенциала в одних и тех же областях коры и на одних и тех же временных интервалах мозговой реакции. Поэтому на данном этапе исследования мы лишь можем заключить, что выбранная нами статистическая модель попарной оценки эффектов различных факторов на нейрофизиологические процессы, лежащие в основе произвольного управления движениями в парадигме стоп-сигнал, не позволила достичь поставленной цели и выявить мозговой механизм их взаимодействия.

## Заключение

Аллельный полиморфизм 5-HTTLPR ассоциирован одновременно с повышенным уровнем личностной тревожности и с лучшими способностями к контролю над движениями в экспериментальных условиях, связанных с необходимостью принимать решения при дефиците времени. Можно предложить гипотезу, что *S* аллель транспортера серотонина ассоциирован с лучшей адаптивностью к условиям жизни в условиях повышенной опасности. Косвенно это подтверждается частотой встречаемости данного аллеля в различных этно-региональных группах. Анализ нейрофизиологических процессов, фиксируемых при помощи оценки ЭЭГ, записанной в условиях парадигмы стоп-сигнал, показал, что и уровень тревожности, и полиморфизм 5-HTTLPR оказывают влияние на амплитуду премоторного потенциала готовности, однако топография эффектов тревожности и полиморфизма существенно различается.

## Список литературы / References

Вольф Н.В., Белоусова Л.В., Куликов А.В. Связь между полиморфизмом 5-HTTLPR гена транспортера серотонина и ЭЭГ у молодых и постменапаузных женщин. *Журн. высш. нерв. деятельности им. И.П. Павлова.* 2015;65:324-332. DOI 10.7868/S0044467715030132.
[Volf N.V., Belousova L.V., Kulikov A.V. Association between the 5-HTTLPR polymorphism of serotonin transporter gene and EEG in young and postmenopausal women. *Zhurnal Vysshei Nervnoi Deyatelnosti im. I.P. Pavlova = I.P. Pavlov Journal of Higher Nervous Activity.* 2015;65(3):324-332. DOI 10.7868/S0044467715030132. (in Russian)]

Карпова А.Г., Савостьянов А.Н., Базовкина Д.В., Таможников С.С., Сапрыгин А.Е., Прошина Е.А., Борисова Н.В., Афтанас Л.И. Аллельные полиморфизмы транспортера серотонина как фактор формирования когнитивного контроля над поведением у якутов. *Якут. мед. журн*. 2017;3(59):21-24.
[Karpova A.G., Savostyanov A.N., Bazovkina D.V., Tamozhnikov S.S., Saprygin A.E., Proshina E.A., Borisova N.V., Aftanas L.I. Allelic polymorphism of the serotonin transporter as a formation factor of the behavioral cognitive control in the Yakuts. *Yakutskij Meditsynskyi Zhurnal = Yakut Medical Journal*. 2017;3(59):21-24. (in Russian)]

Althaus M., Groen Y., Wijers A.A., Mulder L.J.M., Minderaa R.B., Kema I.P., Dijck J.D.A., Hartman C.A., Hoekstra P.J. Differential effects of 5-HTTLPR and DRD2/ANKK1 polymorphisms on electrocortical measures of error and feedback processing in children. *Clin. Neurophysiol*. 2009;120:93-107. DOI 10.1016/j.clinph.2008.10.012.

Arango V., Huang Y.Y., Underwood M.D., Mann J.J. Genetics of the serotonergic system in suicidal behavior. *J. Psychiatr. Res*. 2003;37:375-386. DOI 10.1016/s0022-3956(03)00048-7.

Band G.P.H., van der Molen M.W., Logan G.D. Horse-race model simulations of the stop-signal procedure. *Acta Psychol.* 2003;112:105-142. DOI 10.1016/s0001-6918(02)00079-3.

Borg J., Henningsson S., Saijo T., Inoue M., Bah J., Westberg L., Lundberg J., Jovanovic H., Andree B., Nordstrom A.L., Halldin C., Eriksson E., Farde L. Serotonin transporter genotype is associated with cognitive performance but not regional 5-HT1A receptor binding in humans. *Int. J. Neuropsychopharmacol*. 2009;12:783-792. DOI 10.1017/S1461145708009759.

Caspi A., Sugden K., Moffitt T.E., Taylor A., Craig I.W., Harrington H., McClay J., Mill J., Martin J., Braithwaite A., Poulton R. Influence of life stress on depression: moderation by a polymorphism in the 5-HTT gene. *Science*. 2003;301:386-389. DOI 10.1126/science.1083968.

Dannlowski U., Ohrmann P., Bauer J., Deckert J., Hohoff C., Kugel H., Arolt V., Heindel W., Kersting A., Baune B.T., Suslow T. 5-HTTLPR biases amygdala activity in response to masked facial expressions in major depression. *Neuropsychopharmacology*. 2008;33:418-424. DOI 10.1038/sj.npp.1301411.

Delorme A., Makeig S. EEGLAB: an open source toolbox for analysis of single-trial EEG dynamics including independent component analysis. *J. Neurosci. Meth*. 2004;134(1):9-21. DOI 10.1016/j.jneumeth.2003.10.009.

Esau L., Kaur M., Adonis L., Arieff Z. The 5-HTTLPR polymorphism in South African healthy populations: a global comparison. *J. Neural Transm.* 2008;115(5):755-760. DOI 10.1007/s00702-007-0012-5.

Eysenck H. Biological dimensions of personality. In: Pervin L.A. (Ed.). Handbook of Personality: Theory and Research. New York, Guilford, 1990;244-276.

Gelernter J., Pakstis A.J., Kidd K.K. Linkage mapping of serotonin transporter protein gene SLC6A4 on chromosome 17. *Hum. Genet*. 1995;95:677-680. DOI 10.1007/BF00209486.

Hariri A.R., Drabant E.M., Munoz K.E., Kolachana B.S., Mattay V.S., Egan M.F., Weinberger D.R. A susceptibility gene for affective dis-

orders and the response of the human amygdala. *Arch. Gen. Psychiatry*. 2005;62:146-152. DOI 10.1001/archpsyc.62.2.146.

Homberg J.R., Lesch K.P. Looking on the bright side of serotonin transporter gene variation. *Biol. Psychiatr.* 2011;69:513-519. DOI 10.1016/j.biopsych.2010.09.024.

Hu X.Z., Oroszi G., Chun J., Smith T.L., Goldman D., Schuckit M.A. An expanded evaluation of the relationship of four alleles to the level of response to alcohol and the alcoholism risk. *Alcohol: Clin. Exp. Res.* 2005;29:8-16. DOI 10.1097/01.alc.0000150008.68473.62.

Ivanov R., Zamyatin V., Klimenko A., Matushkin Y., Savostyanov A., Lashin A. Reconstruction and analysis of gene networks of human neurotransmitter systems reveal genes with contentious manifestation for anxiety, depression, and intellectual disabilities. *Genes* (*Basel*). 2019;10(9):699. DOI 10.3390/genes10090699.

Knyazev G.G., Bazovkina D.V., Savostyanov A.N., Naumenko V.S., Kuznetsova V.B., Proshina E.A. Suppression mediates the effect of 5-HTTLPR by stress interaction on depression. *Scand. J. Psychol.* 2017;58(5):373-378. DOI 10.1111/sjop.12389.

Lesch K.P., Bengel D., Heils A., Sabol S.Z., Greenberg B.D., Petri S., Benjamin J., Muller C.R., Hamer D.H., Murphy D.L. Association of anxiety-related traits with a polymorphism in the serotonin transporter gene regulatory region. *Science*. 1996;274(5292):1527-1531. DOI 10.1126/science.274.5292.1527.

Lesch K.P., Meyer J., Glatz K., Flügge G., Hinney A., Hebebrand J., Klauck S.M., Poustka A., Poustka F., Bengel D., Mössner R., Riederer P., Heils A. The 5-HT transporter gene-linked polymorphic region (5-HTTLPR) in evolutionary perspective: alternative biallelic variation in rhesus monkeys. *J. Neural Transm.* 1997;104(11-12): 1259-1266. DOI 10.1007/BF01294726.

Malloy-Diniz L.F., Neves F.S., Paiva de Moraes P.H., de Marco L.A., Romano-Silva M.A., Krebs M.-O., Correa H. The 5-HTTLPR polymorphism, impulsivity and suicide behavior in euthymic bipolar patients. *J. Affect. Disord.* 2011;133(1-2):221-226. DOI 10.1016/j.jad.2011.03.051.

Miller J.D., Lynam D.R. Psychopathy and the five-factor model of personality: a replication and extension. *J. Pers. Assess*. 2003;81(2): 168-178. DOI 10.1207/S15327752JPA8102_08.

Munafò M.R., Durrant C., Lewis G., Flint J. Gene X environment interactions at the serotonin transporter locus. *Biol. Psychiatry*. 2009; 65:211-219. DOI 10.1016/j.biopsych.2008.06.009.

Noskova T., Pivac N., Nedic G., Kazantseva A., Gaysina D., Faskhutdinova G., Gareeva A., Khalilova Z., Khusnutdinova E., Kovacic D.K., Kovacic Z., Jokic M., Seler D.M. Ethnic differences in the serotonin transporter polymorphism (5-HTTLPR) in several European populations. *Prog. Neuropsychopharmacol. Biol. Psychiatry*. 2008;32(7):1735-1739. DOI 10.1016/j.pnpbp.2008.07.012.

Risch N., Herrell R., Lehner T., Liang K.Y., Eaves L., Hoh J., Griem A., Kovacs M., Ott J., Merikangas K.R. Interaction between the serotonin transporter gene (5-HTTLPR), stressful life events, and risk of depression. A meta-analysis. *J. Am. Med. Assoc.* 2009;301:2462-2471. DOI 10.1001/jama.2009.878.

Roiser J.P., Rogers R.D., Cook L.J., Sahakian B.J. The effect of polymorphism at the serotonin transporter gene on decision-making, memory and executive function in ecstasy users and controls. *Psychopharmacology*. 2006;188:213-227. DOI 10.1007/s00213-006-0495-z.

Savostyanov A.N., Naumenko V.S., Sinyakova N.A., L'vova M.N., Levin E.A., Zaleshin M.S., Kavay-ool U.N., Mordvinov V.A., Kolchanov N.A., Aftanas L.I. Association of anxiety level with polymorphic variants of serotonin transporter gene in Russians and Tuvinians. *Russ. J. Genet. Appl. Res.* 2015;5:656-665. DOI 10.1134/S2079059715060155.

Savostyanov A.N., Tsai A.C., Liou M., Levin E.A., Lee J.D., Yurganov A.V., Knyazev G.G. EEG-correlates of trait anxiety in the stop-signal paradigm. *Neurosci. Lett.* 2009;449(2):112-116. DOI 10.1016/j.neulet.2008.10.084.

van der Meer D., Hoekstra P.J., Bralten J., van Donkelaar M., Heslenfeld D.J., Oosterlaan J., Faraone S.V., Franke B., Buitelaar J.K., Hartman C.A. Interplay between stress response genes associated with attention-deficit hyperactivity disorder and brain volume. *Genes Brain Behav.* 2016;15(7):627-636. DOI 10.1111/gbb.12307.

Volf N.V., Kulikov A.V., Bortsov C.U., Popova N.K. Association of verbal and figural creative achievement with polymorphism in the human serotonin transporter gene. *Neurosci. Lett*. 2009;463:154-157. DOI 10.1016/j.neulet.2009.07.070.

**ORCID ID**
A.N. Savostyanov orcid.org/0000-0002-3514-2901
S.A. Lashin orcid.org/0000-0003-3138-381X

**Благодарности.** Исследование выполнено при финансовой поддержке гранта Российского фонда фундаментальных исследований № 18-29-13027. Работа А.Н. Савостьянова, А.Е. Сапрыгина и С.А. Лашина поддержана из средств бюджетного проекта № 0259-2021-0009 в Институте цитологии и генетики СО РАН.

**Конфликт интересов.** Авторы заявляют об отсутствии конфликта интересов.

Поступила в редакцию 23.10.2020. После доработки 17.05.2021. Принята к публикации 19.05.2021.