

УДК 612.821

ИССЛЕДОВАНИЕ ПОЛИМОРФИЗМА 5-НТТЛР ГЕНА ТРАНСПОРТЕРА СЕРОТОНИНА (ОБЗОР ЛИТЕРАТУРЫ)

© 2021 г. Е. А. Прошина^{1,*}, А. В. Бочаров^{1,2}, А. Н. Савостьянов^{1,2,3}, Г. Г. Князев¹

¹ Научно-исследовательский институт нейронаук и медицины, Новосибирск, Россия

² Новосибирский государственный университет, Новосибирск, Россия

³ Федеральный исследовательский центр институт цитологии и генетики СО РАН, Новосибирск, Россия

*e-mail: proshinaea@physiol.ru

Поступила в редакцию 05.03.2021 г.

После доработки 24.04.2021 г.

Принята к публикации 26.04.2021 г.

Полиморфизм гена транспортера серотонина 5-НТТЛР является одним из самых изучаемых маркеров серотонинергической системы. Научный интерес к его изучению обусловлен тем, что во многих работах была показана связь короткого аллеля (S) с развитием ряда психических заболеваний. В ряде работ также показано, что разные аллели 5-НТТЛР ассоциированы с разными паттернами биоэлектрической активности мозга в условиях покоя или при выполнении тестовых заданий. Однако, несмотря на достаточно большое количество исследований этого маркера, их результаты зачастую противоречат друг другу. Возможными причинами несогласованности результатов могут являться игнорирование сложной структуры гена SLC6A4, неоднородность выборок, а также разница используемых методик. Цель нашей работы состоит в том, чтобы на основе обзора литературы провести комплексный анализ психологических, поведенческих, генетических и нейрофизиологических данных, что позволит обобщить эффекты, связанные с полиморфизмом 5-НТТЛР, а также, по крайней мере отчасти, объяснить неоднозначность полученных разными авторами результатов.

Ключевые слова: полиморфные варианты гена транспортера серотонина, 5-НТТЛР, ЭЭГ, фМРТ, личность

DOI: 10.31857/S0044467721060071

ВВЕДЕНИЕ

В этиологии аффективных расстройств существенная роль отводится генетическим факторам. Однако из-за сложной полигенной природы и возможных эффектов внешней среды изучение роли генетических факторов в развитии заболеваний сталкивается со значительными сложностями. По всей видимости, предрасположенность к аффективным расстройствам связана с особенностями активности нейротрансмиттерных систем мозга. Одной из главных систем, традиционно связываемой с расстройствами настроения, и в частности депрессией, считается серотониновая система (Бохан и др., 2013). Обширные серотонинергические проекции (Kohler, Steinbusch, 1982; Peyron et al., 1998; Hornung, 1990, 2003) обуславливают множество поведенческих реакций, включая цир-

кадные ритмы, уровень сытости и настроение (Bauer et al., 2002; Kranz et al., 2010; Homberg, Lesch, 2011), участвуют в обеспечении когнитивных функций, модулируя активность холинергических нейронов (Cassel, 1995). Серотонинергические нейроны значимы для осуществления таких сложных форм поведения, как формирование социальных отношений в популяции (Raleigh, 1991). Нарушения функционирования серотонинергической системы в совокупности с факторами внешней среды могут приводить к неблагоприятным последствиям: развитию антисоциального, агрессивного поведения (Dolan et al., 2001), склонности к суициду (Arango et al., 2003), депрессии (Lesch, 1997).

Клинические исследования показали эффективность лекарств, увеличивающих концентрацию серотонина в синапсе при лече-

нии депрессии (van Praag, 1998), что и положило начало изучению полиморфизмов генов серотонинергической системы: гена переносчика серотонина, гена моноаминоксидазы А, генов рецепторов серотонина, а также ключевых ферментов биосинтеза серотонина – генов триптофангидроксилаз 1 и 2 (Лебедева и др., 2016). Все они рассматриваются как гены-кандидаты, ассоциированные с выраженностью различных форм поведения. Значительное внимание исследователей привлекает ген транспортера серотонина (5-НТТ), являющийся одним из маркеров индивидуальной варибельности серотонинергической функции. Он отвечает за процесс обратного захвата серотонина в синапсах (Lesch et al., 2002). Осуществляя перенос серотонина из синаптической щели в цитоплазму серотонинового нейрона или глиальной клетки, он регулирует силу и продолжительность воздействия серотонина на пресинаптические и постсинаптические 5-НТ-рецепторы (Blakeley, 1994; Lesch, 1997). Интерес исследователей к транспортеру серотонина связан с тем, что ингибиторы обратного захвата серотонина широко используются в психиатрии для терапии депрессии, тревожности и других заболеваний. Серотониновый транспортер и рецепторы являются мишенями для антидепрессантов (Куликов, Попова, 1991; Ramamoorthy et al., 1993; Horschitz et al., 2001) и анксиолитиков (De Vry et al., 1993; Barrett, Vanover, 1993; Handley, 1995).

Для того чтобы упростить задачу исследования сложных психических заболеваний, логичным представляется поиск промежуточных звеньев, находящихся между внешними проявлениями (например, поведенческими или клиническими) и генетическими предпосылками, так называемых эндофенотипов (Gottesman and Shields, 1972; Gottesman and Gould, 2003). Концепция эндофенотипов позволяет обнаружить точно измеряемые параметры, которые, например, могут представлять собой оценку нейроанатомических, биохимических, эндокринных, психологических характеристик. Было высказано предположение, что эндофенотипы более непосредственно отражают влияние генов (Gottesman, Shields, 1972; Gottesman, Gould, 2003), чем поведенческие фенотипические характеристики. В области нейронаук в роли эндофенотипов могут выступать показатели ЭЭГ или специфические паттерны гемодинамической активности мозга, выявляемые с помо-

щью фМРТ. Исследования подтверждают, что проще выявить влияние генов-кандидатов на данные нейровизуализации, чем на поведенческие фенотипы (Meyer-Lindenberg, 2012). Среди поведенческих/когнитивных эндофенотипов большого депрессивного расстройства наибольшая связь с генетическими факторами была обнаружена для шкалы самооценки депрессии Бека-II и уровня нейротизма, определяемого по личностному опроснику Айзенка (Glahn et al., 2012), кроме того, надежными показателями являются нарушения памяти и внимания (Murphy et al., 1999; Watkins et al., 1996). Эндофенотипы могут быть полезны в классификации и диагностике заболеваний.

Аффективные расстройства характеризуются как генетической неоднородностью, так и разнообразием проявлений, в связи с чем необходимо применение комплексного подхода к их изучению. В наблюдающейся ситуации, когда разные авторы приходят к противоречивым выводам, вероятно, более надежные результаты дадут исследования эндофенотипов, а также взаимодействий ген-ген, ген-среда (Mandelli et al., 2009). В связи с этим в настоящем обзоре мы обобщили данные исследований паттернов активности головного мозга, личностных характеристик, культурных и этнических, возрастных и половых различий, сопряженных с полиморфизмом 5-НТТLPR, который на данный момент является наиболее изученным. По нашему мнению, это позволит создать целостное представление об эффектах, с ним связанных, а также отчасти объяснить противоречивость существующих результатов.

ПОЛИМОРФИЗМЫ ГЕНА SLC6A4

5-НТТ человека кодируется геном SLC6A4, который локализован на 17-й хромосоме (17q11.2) (Gelernter, 1995). Промотор гена 5-НТТ у человека содержит расположенные в 1000 пар нуклеотидов (п.н.) от сайта инициации транскрипции варибельные повторы элементов длиной 20–23 п.н. К их числу относятся короткий аллель (S), состоящий из 14 повторов, и длинный аллель (L), состоящий из 16 повторов (Murphy et al., 2004). Кроме того, был обнаружен полиморфный маркер rs25531, представляющий собой однонуклеотидный полиморфизм A/G, неравновесно сцепленный с 5-НТТLPR-полиморфизмом, так что вариант G встречается только у носи-

телей L-аллеля. Было обнаружено, что аллель L/G подобен S-аллелю по функциям (Hu, 2005). До открытия этого факта около 15% индивидов ошибочно причислялись к группе носителей L-аллеля, что могло оказать влияние на результаты ранних исследований, приводя к ложноположительным или ложноотрицательным результатам.

Присутствие L-аллеля связывают с более высоким уровнем экспрессии гена по сравнению с коротким аллелем (Lesch, 1996; Lesch, Mössner, 1998). S-аллель связывают со сниженной экспрессией гена (Lesch, 1996), со снижением поглощения серотонина приблизительно на 50% (Heils, 1996; Collier, 1996). Существует целый ряд исследований, показавших ассоциацию S-аллеля гена транспортера серотонина с риском возникновения депрессии (Caspi et al., 2003), нейротизмом (Lesch et al., 1996), суицидальным поведением (обзор Li, He, 2007), восприимчивостью к стрессу, приводящей к развитию аффективных патологий (Beevers et al., 2009) и с другими негативными последствиями для психики. Однако в некоторых исследованиях наличие этих ассоциаций опровергается, кроме того, обнаружена связь S-аллеля с рядом преимуществ в когнитивной сфере (Homberg, Lesch, 2011). Необходимо отметить, что на результаты исследований могут оказывать влияние использование разных видов психологических опросников, а также неоднородность выборов.

Более детальный анализ полиморфизма 5-HTTLPR показал наличие дополнительных “под-аллелей”, так что S-аллель разбивался на четыре подкласса (“под-аллели” 14-A, 14-B, 14-C, 14-D), а аллель L – на шесть подклассов (16-A, 16-B, 16-C, 16-D, 16-E, 16-F). Кроме того, в японской популяции были выявлены редкие аллели 15, 19, 20 и 22 (Nakamura et al., 2000). Недавние исследования на большой выборке обнаружили существование очень редких “длинных” аллелей с 17, 18, 20 и 22 повторами (Haberstick et al., 2014). В то же время было показано, что именно два аллеля: 14 (S) и 16 (L) – практически полностью доминируют во всех человеческих расах.

Немногим позже (после открытия 5-HTTLPR-полиморфизма в 1996 году) во втором интроне гена SLC6A4 (STin2) был выявлен полиморфный участок, обусловленный изменением числа tandemных повторов (VNTR), с двумя частыми (10 и 12 повторов) и одним редким (9 повторов) аллелями. Этот полимор-

физм выполняет роль аллель-зависимого усилителя экспрессии гена, т.е. усиливающий эффект полиморфизма зависит от количества повторов в аллеле и является разным для аллелей 9, 10 и 12 (Fiskerstrand et al., 1999).

В 2008 г. в промоторном участке гена SLC6A4 был обнаружен еще один точечный полиморфизм – rs25532, также локализованный вблизи 5-HTTLPR. Данный полиморфизм влияет на активность комбинации полиморфизмов 5-HTTLPR и rs25531. Вариант с сочетанием L-аллеля по 5-HTTLPR-полиморфизму с A- и C-аллелями по полиморфизмам rs25531 и rs25532 обеспечивает более высокий уровень экспрессии гена SLC6A4. Дальнейшие исследования выявили дополнительные однонуклеотидные полиморфизмы, среди которых есть функционально значимые: G56A во втором экзоне, который ассоциирует с предрасположенностью к аутизму у мужчин (Sutcliffe et al., 2005), и I425V в девятом экзоне, который предположительно связан с ОКР-подобным поведением (Ozaki et al., 2003; Delorme et al., 2005).

Ген SLC6A4 обладает сложной гаплотипической структурой, чем, по одной из озвученных гипотез, может объясняться проблема неоднозначности результатов, полученных разными авторами. Согласно этой гипотезе, полиморфизм 5-HTTLPR – это лишь один из многих полиморфизмов гена SLC6A4, влияющих на предрасположенность к психическим заболеваниям. Поскольку риск заболеваний определяется комбинацией из нескольких полиморфизмов, результаты, полученные при помощи изучения только 5-HTTLPR, оказываются неоднозначными. Существует вероятность, что полиморфизмы, локализованные внутри или около сайтов связывания microRNA, могут оказывать сильное воздействие на экспрессию гена SLC6A4, а следовательно, и на функции переносчика серотонина. Инсерционно-делеционный полиморфизм 5-HTTLPR на данный момент является наиболее известным и изученным, в то время как данные о роли других полиморфизмов в этой области все еще скудны и противоречивы (Perroud et al., 2010).

ПОЛОВЫЕ И ВОЗРАСТНЫЕ РАЗЛИЧИЯ, СВЯЗАННЫЕ С ПОЛИМОРФИЗМОМ 5-HTTLPR

Существующие данные подтверждают наличие половых различий, связанных с поли-

морфизмом 5-HTTLPR. Половые различия могут быть более выраженными в определенных возрастных группах. Eley и соавт. (Eley et al., 2004) обнаружили значительный риск развития депрессивных симптомов у носителей SS-генотипа в выборке 10–20 лет, но только у девочек и девушек в группе с высоким уровнем влияния неблагоприятных факторов окружающей среды. Кроме того, была обнаружена взаимосвязь S-аллеля и депрессивных симптомов, однако результат не перешел порог статистической значимости. Расстройства настроения встречаются в течение жизни у женщин в два раза чаще, чем у мужчин, что, вероятнее всего, связано с гормональными колебаниями (Steiner et al., 2003).

В исследовании Sjöberg и соавт. (Sjöberg et al., 2006) было обнаружено, что мальчики и девочки – носители S-аллеля 5-HTTLPR – реагируют на разные негативные факторы окружающей среды. В развитии депрессивных симптомов у девочек участвуют факторы, связанные с отношениями между людьми. На подростков мужского пола большее влияние оказывают факторы, связанные с социальным статусом. У них развиваются другие виды патологического поведения, которые можно рассматривать как мужской вариант депрессивного расстройства, однако при этом наблюдаются инвертированные баллы по шкале самооценки депрессии (Depression Self-Rating Scale of the DSM-IV) (Sjöberg et al., 2006). В исследованиях, где сравнивались группы подростков и пожилых людей, у подростков (особенно мужского пола) было обнаружено отсутствие взаимосвязи между S-аллелем 5-HTTLPR и стрессовыми ситуациями в развитии депрессии (обзор Uher, McGuffin, 2010).

Исследования на клинической выборке пациентов, страдающих большим депрессивным расстройством, показали, что у женщин генотип SS связан с предрасположенностью к развитию депрессии при наличии стрессовых ситуаций в жизни, тогда как у мужчин эта предрасположенность связана с генотипом LL (Brummett et al., 2008). Таким образом, был выявлен противоположный эффект взаимодействия генотип-окружающая среда у мужчин и женщин. Gressier и соавт. также (Gressier et al., 2016) обнаружили, что 5-HTTLPR-полиморфизм по-разному связан с возникновением аффективных расстройств в зависимости от пола. У женщин была найдена связь S-

аллеля с повышенным риском депрессии, симптомами депрессии, тревожностью и ее симптомами, симптомами интернализации, в то время как у мужчин была обнаружена связь с повышенной агрессивностью, расстройствами поведения, симптомами экстернализации. Кроме того, наличие стрессовых жизненных событий усиливало выявленные корреляции. Данные различия начинаются с подросткового возраста и имеют непостоянный характер у пожилых людей, что, вероятно, связано с гормональными колебаниями (Gressier et al., 2016).

В закономерностях активности мозга также были обнаружены возрастные и половые различия, связанные с полиморфизмом 5-HTTLPR. Подробности будут приведены в разделах “Исследования методом фМРТ/ЭЭГ”.

АССОЦИАЦИЯ ПОЛИМОРФИЗМА 5-HTTLPR С ЛИЧНОСТНЫМИ ЧЕРТАМИ

В одном из первых исследований, посвященных изучению взаимосвязи между полиморфизмом 5-HTTLPR и выраженностью основных черт личности, она была обнаружена для проявлений нейротизма (Lesch et al., 1996). В работе сообщается, что полиморфизм гена транспортера серотонина обуславливает 3–4% популяционной варибельности нейротизма. В двух выборках, в которых преобладали мужчины, носители S-аллеля набрали больше баллов по шкале “Нейротизм” личностного опросника NEO (NEO-PI-R) (Costa, McCrae, 1992), чем лица с LL-генотипом. Были обнаружены также более низкие показатели доброжелательности (agreeableness) у носителей S-аллеля. Баллы по шкале “Избегание вреда” трехмерного опросника личности (TPQ), которая концептуально связана с беспокойством (Cloninger, 1987), были выше в S-подгруппе. На основе полученных данных было сделано предположение, что наличие S-аллеля положительно коррелирует с тревожностью и депрессией (Lesch et al., 1996).

Начиная с первого сообщения о связи 5-HTTLPR и нейротизма, было предпринято множество попыток воспроизведения этих данных. Некоторые из авторов, вслед за Lesch и соавт., исследовали связь полиморфизма 5-HTTLPR и нейротизма, определенного с помощью пятифакторного личностного опросника NEO PI (Ball et al., 1997; Nakamura et al., 1997; Gelernter et al., 1998; Deary et al.,

1999; Flory et al., 1999; Kumakiri et al., 1999; Du et al., 2000; Greenberg et al., 2000; Stoltenberg et al., 2002; Umekage et al., 2003; Sen et al., 2004). Исследования дали противоречивые результаты, в связи с чем встал вопрос о силе данной связи и методологических условиях, при которых она обнаруживается.

Метаанализ, проведенный Schinka и соавт. (Schinka et al., 2004), объединил 26 исследований, в результате изучения которых не было выявлено достоверной связи между тревожностью и наличием короткой формы полиморфизма 5-HTTLPR. Однако последующий анализ показал, что значительное влияние на результат оказывает выбор метода определения уровня тревожности. Так как в разных моделях шкала “тревожность” включает в себя разные субшкалы, можно предположить, что и измеряемые конструкты будут несколько разными (Schinka et al., 2004). Другие потенциальные факторы (страна исследования, тип выборки — здоровые испытуемые или клинические испытуемые) не оказали существенного влияния на результаты (Schinka et al., 2004). Было показано, что существует достоверно значимая ассоциация между полиморфизмом 5-HTTLPR и тревожностью, определяемой с помощью пятифакторной модели личности (FFM) (Schinka, 2004).

В метаанализе, проведенном Sen и соавт. (Sen et al., 2004), была обнаружена погранично значимая ассоциация между 5-HTTLPR и личностными характеристиками, связанными с тревожностью. Авторы делают вывод о том, что различия в выборках и методах измерения личностных характеристик могли оказывать влияние на результаты исследований в этой области (Sen et al., 2004). Существуют исследования на детской выборке 9–15 лет, которые показали значительно более высокий уровень нейротизма и более низкий уровень открытости, доброжелательности и добросовестности у гомозигот по S-аллелю (Narگو et al., 2009). Однако на выборке 18-летних подобные результаты не были обнаружены, что может быть связано с использованием ими автореферентных опросников, в то время как в младшей группе наблюдений опросники заполнялись родителями (Narگو et al., 2009).

Согласно имеющимся данным, нейротизм тесно связан с аффективными расстройствами (Jeronimus et al., 2016; Karg et al., 2011). Высокий уровень нейротизма обуславливает повышенный риск развития таких психиат-

рических заболеваний, как депрессия и наркомания, который не ослабевает в онтогенезе (Jeronimus et al., 2016).

АССОЦИАЦИЯ ПОЛИМОРФИЗМА 5-HTTLPR С ПРЕДРАСПОЛОЖЕННОСТЬЮ К РАЗВИТИЮ ПСИХИАТРИЧЕСКИХ ЗАБОЛЕВАНИЙ

S-аллель 5-HTTLPR также связывают с вероятностью развития ряда психиатрических заболеваний. Было обнаружено, что S-аллель увеличивает риск развития депрессии у лиц, ранее подвергшихся влиянию стрессовых ситуаций (Caspi et al., 2003). В частности, воздействие хронического стресса, будь то межличностные конфликты, ситуации опасности или угрозы жизни, считается хорошо известным фактором риска развития депрессии у носителей S-аллеля (Caspi et al., 2003; Risch et al., 2009).

Однако в ряде метаанализов не было обнаружено взаимосвязи между 5-HTTLPR-полиморфизмом и стрессовыми ситуациями в прогнозировании депрессии (например, Chipman et al., 2007; Munafò et al., 2009; Risch et al., 2009). Вместе с тем более поздние метаанализы выявили хоть и небольшую, но статистически значимую корреляцию (например, Clarke et al., 2010; Sharpley et al., 2014). В 2010 г. Uher и McGuffin провели метаанализ работ, посвященных исследованию взаимосвязи между 5-HTTLPR-полиморфизмом и стрессовыми событиями в прогнозировании депрессии. Ими было обнаружено, что исследования с использованием объективных методик или подробных интервью для оценки неблагоприятных условий окружающей среды показывали статистически значимые результаты, в отличие от кратких описаний испытуемыми своих субъективных ощущений (Uher, McGuffin, 2010). Эти авторы пришли к выводу, что существенная гетерогенность методологии в исследованиях, рассмотренных в предыдущих метаанализах, оказывала влияние на результаты и исключала возможность сделать общие выводы по всем опубликованным исследованиям (Uher, McGuffin, 2010).

Beevers и соавт. (Beevers et al., 2007) провели исследование на клинической выборке и обнаружили, что носители S-аллеля демонстрируют сильное смещение внимания в сторону слов, связанных с тревожными и дисфорическими эмоциональными состояниями.

Позже (Beevers et al., 2009) ими же было установлено, что в выборке здоровых взрослых испытуемых носители короткого аллеля 5-HTTLPR испытывают трудности при попытке отвлечь внимание как от печальных стимулов, так и от позитивных, по сравнению с гомозиготами по L-аллелю.

Здоровые испытуемые, носители S-аллеля, демонстрируют обостренную реакцию испуга (Brocke et al., 2006), а также испытывают трудности с отвлечением внимания от стимулов, связанных с угрозой жизни (Beevers et al., 2009; Fox et al., 2009; Osinsky et al., 2008). Связь между аллелем S и трудностями при попытках отстраниться от влияния эмоциональных раздражителей была обнаружена Gilman и соавт. (Gilman et al., 2015). Благодаря полученным данным было сделано предположение, что носители короткого аллеля 5-HTTLPR более восприимчивы к событиям жизненного стресса, что может приводить к развитию аффективных патологий (Beevers et al., 2009).

Одной из причин несогласованности литературных данных может быть тот факт, что сопряженность полиморфизма 5-HTTLPR со стрессом может относиться не к депрессии как таковой, а скорее к адекватным или неадекватным стратегиям регуляции эмоций. Miu и соавт. обнаружили, что носители SS-генотипа демонстрируют повышенную социальную тревожность и пониженную способность сознательно пересмотреть свое отношение к стимулам, связанным с негативными эмоциями (Miu et al., 2013). Такой подход называется переоценкой (reappraisal) (Giuliani, Gross, 2009; Sheppes, Gross, 2011; Szasz et al., 2011) и относится к адекватным способам эмоциональной регуляции социальной тревожности, в противовес неадекватным: избеганию ситуаций, связанных с коммуникациями, максимально “безопасным” поведением (Wells et al., 1995) и последующим навязчивым “прокручиванием” в голове одних и тех же мыслей (Mellings, Alden, 2000; Rachmann et al., 2000). Было доказано, что влияние 5-HTTLPR на симптомы социальной тревожности было опосредовано через переоценку (Miu et al., 2013). Предположительно, индивидуумы, гомозиготные по L-аллелю, в стрессовой ситуации больше, чем носители S-аллеля, склонны к переоценке ее значимости, что может препятствовать пагубному воздействию стресса на психическое здоровье (Knyazev et al., 2017). У носите-

лей S-аллеля стресс провоцирует появление повторяющихся навязчивых мыслей (руминаций), за которыми следуют безуспешные попытки их подавления, что в данной группе выступает в качестве медиатора между стрессом и депрессивными симптомами (Knyazev et al., 2017). Похожие эффекты наблюдались Clasen и соавт. (Clasen et al., 2011), Antypa и Van der Does (2010), которые обнаружили, что носители аллеля S имеют больше руминаций (навязчивых повторяющихся негативных мыслей) в условиях жизненного стресса, по сравнению с гомозиготами по L-аллелю.

Значительное число исследований, хотя и с неоднозначными результатами, было посвящено изучению связи полиморфизма 5-HTTLPR с суицидальным поведением. Однако мета-анализ на большой выборке с использованием поправок на неоднородность данных показал сильные положительные ассоциации между 5-HTTLPR и суицидальным поведением (обзор Li, He, 2007).

В отдельных исследованиях была обнаружена связь S-аллеля со следующими характеристиками: чрезмерным использованием интернета (Lee et al., 2008), ожирением (Lan et al., 2009), высокой частотой курения, злоупотреблением алкоголем, рецидивом алкогольной зависимости и склонностью к азартным играм (Feinn, 2005; Lerman, 2000; Perez de Castro, 2002).

ВЛИЯНИЕ КУЛЬТУРНЫХ И ЭТНИЧЕСКИХ РАЗЛИЧИЙ

Данные популяционной генетики показывают, что в частоте встречаемости аллелей L и S существуют статистически значимые географические различия и незначительные отклонения от концепции равновесия Харди-Вайнберга (Hardy, 1908; Weinberg, 1908). В результате изучения типичной европеоидной выборки было обнаружено, что около половины людей являются носителями LS-генотипа (49%), 32% являются гомозиготами по L-аллелю, 19% – носители SS-генотипа (Lesch et al., 1996; Murphy et al., 2004). У азиатов (японское население) SS-генотип, напротив, является самым распространенным. Было зафиксировано следующее распределение генотипов: 59% – SS, 37% – LS, около 5% – LL (Nakamura et al., 1997). У афроамериканцев большинство является носителями LL-генотипа (58–78%), частота SL-генотипа 17–37%,

частота SS-генотипа 4–9% (Williams et al., 2003).

На регуляцию эмоций у представителей разных генотипов 5-HTTLPR могут оказывать умеренное влияние культурные и этнические различия (например, обзор Kim, Sasaki, 2012). Коллективизм может выступать как адаптивная черта в снижении риска от пережитого стресса, что предположительно приводит к генетическому отбору аллеля S 5-HTTLPR в коллективистских культурах, таких как Япония и Китай (Chiao, Blizinsky, 2009; Chiao, 2010). В последних преобладают носители S-аллеля (Nakamura et al., 1997; Williams et al., 2003), однако у них короткий аллель связан со сниженной тревожностью и сниженным количеством расстройств настроения вследствие повышенного уровня коллективизма. Обнаруженные результаты приводят к предположению о том, что культурно-социальные ценности имеют адаптивное значение (Chiao, Blizinsky, 2010).

В настоящее время в литературе существует недостаток метаанализов на основе этнической принадлежности, которая является смешивающим фактором в фармакогенетических исследованиях. Этим можно объяснить, почему некоторые авторы не обнаруживают связи между 5-HTTLPR и эффективностью лечения антидепрессантами и ремиссией (Taylor et al., 2010).

ПОЛОЖИТЕЛЬНЫЕ ЭФФЕКТЫ, АССОЦИИРОВАННЫЕ С S-АЛЛЕЛЕМ 5-HTTLPR

Было бы ошибочным считать наличие S-аллеля фактором, связанным лишь с уязвимостью по отношению к стрессовым ситуациям, приводящей к развитию ряда психических расстройств. Эволюционные принципы подразумевают, что полиморфизмы, оказывающие только прямые отрицательные эффекты, связанные с развитием болезней, имеют высокую вероятность исключения из генетического пула посредством естественного отбора. Вероятное объяснение состоит в том, что окружающая среда опосредует влияние в целом нейтральных генетических факторов (Uher, 2009). Это согласуется с гипотезой “дифференциальной восприимчивости”, которая говорит о том, что носители так называемых “аллелей риска”, восприимчивые к неблагоприятным условиям внешней среды, могут извлечь пользу от их отсутствия (Belsky,

2009). Известны исследования, в которых наличие S-аллеля связывалось с определенными преимуществами. Большинство данных, свидетельствующих о превосходстве носителей S-аллеля в ряде когнитивных задач, можно найти в обзоре Homberg и Lesch (2011).

Носители генотипа SS более склонны к соблюдению социальных норм (Lesch, 1997; Nakamura, 1997). Они более отзывчивы в ответ на социальную поддержку при профилактике и лечении депрессии (Taylor et al., 2006; Kaufman et al., 2004; Brummett et al., 2008). Было обнаружено, что в условиях принятия решений носители S-аллеля проявляют большее внимание к оценке вероятности выигрыша и лучшее визуальное планирование (Roiser, 2006). Наличие S-аллеля также связывают с рядом преимуществ в когнитивной сфере. Roiser и соавт. (2007) обнаружили, что в условиях истощения триптофана у здоровых испытуемых – носителей SS-генотипа более высокие показатели памяти и внимания, чем у L-гомозигот. Носители S-аллеля быстрее учатся избегать стимулы наказания в задаче пассивного избегания (Finger et al., 2007). В исследованиях азартных игр гомозиготные по короткому аллелю испытуемые демонстрируют следующее поведение: в ситуации с низкой вероятностью выигрыша предпочитают не рисковать, а в ситуации с высокой вероятностью выигрыша склонны идти на риск (Roiser et al., 2006). По всей видимости, носители S-аллеля склонны проявлять дезадаптивные условные реакции в трудных жизненных условиях, но умеют избегать риск, когда у них есть такая возможность (Homberg, Lesch, 2011).

Склонность избегать риск была обнаружена в некоторых других исследованиях, как, например, в задании “Balloon Analogue Risk Task”, где требовалось надуть воздушный шар как можно большего размера так, чтобы не допустить его взрыв (Crisan et al., 2009), а также в задаче принятия решения, связанной с финансовыми рисками (Kuhnen, Chiao, 2009). Результаты вышеприведенных исследований могут свидетельствовать о лучшей интеграции обратной связи (Althaus et al., 2009) и сдвиге внимания в сторону вариантов с большей вероятностью выигрыша (Borg et al., 2009).

На фенотипическом уровне S-аллель 5-HTTLPR ассоциирован с развитием тревожных черт у человека (Lesch et al., 1996; Schinka et al., 2004; Sen et al., 2004; Canli et al.,

2005; Hariri, Holmes, 2006; Homberg, Lesch, 2011). Тревожное поведение – это форма поведения, сопряженная с оценкой риска, такое поведение также связано с уровнем неопределенности или непредсказуемости в отношении исхода эмоционально значимых событий, часто когда возможны как положительные, так и отрицательные результаты (Cesara et al., 2013). Исходя из этого склонность носителей S-аллеля избегать риск в условиях опасности выглядит закономерной.

По данным исследовательской группы Н.В. Вольф (2015) гомозиготы по S-аллелю показывают более высокие оценки IQ по сравнению с LS- и LL-подгруппами. Было подтверждено предположение о том, что частота SS- и LS-генотипов выше в академической выборке выпускников ВУЗов, чем в контрольной группе деревенских жителей с низким образованием (Volf et al., 2015). В исследовании креативности той же группой было обнаружено, что испытуемые – носители S-аллеля – демонстрируют более высокие показатели вербальной креативности по сравнению с носителями генотипа LL. Носители генотипа SS показали более высокие показатели образной креативности по сравнению с носителями генотипов LS и LL (Volf et al., 2009).

ИССЛЕДОВАНИЯ МЕТОДОМ фМРТ

Многочисленные исследования подтверждают, что активность в областях мозга, регулируемых серотонинергической нейротрансмиссией и имеющих решающее значение в регуляции эмоционального поведения, связана с полиморфизмом 5-HTTLPR. Серотонинопосредованные функциональные свойства человеческого мозга значительно влияют на способность человека адаптивно регулировать эмоции. Первое исследование в этой области с использованием нейровизуализации было проведено в 1999 г. Fallgatter и соавт. (Fallgatter et al., 1999), они связали наличие S-аллеля с повышенной активностью префронтальной коры во время задачи торможения ответа. Морфометрический анализ показал снижение объема серого вещества у носителей S-аллеля также в областях, критичных для обработки отрицательных эмоций: поясной извилине и миндалине (Pezawas et al., 2005).

Позднее с использованием метода фМРТ было доказано, что полиморфизм гена транс-

портера серотонина оказывает влияние на коннективность между ключевыми областями, участвующими в регуляции эмоций, такими как миндалина, префронтальная кора, передняя часть поясной извилины и островковая кора (Dannlowski et al., 2010; Hariri et al., 2002; Ma et al., 2014). В задании с предъявлением изображений гневных лиц было обнаружено, что активация миндалины была достоверно больше у носителей S-аллеля, так что этот эффект объяснял около 20% вариации активности миндалины, хотя по психометрическим данным разницы между группами носителей S-аллеля и L-гомозиготами обнаружено не было (Hariri et al., 2002). У носителей S-аллеля была обнаружена более высокая активность миндалевидного тела в ответ на негативные эмоциональные стимулы по сравнению с нейтральными стимулами (Dannlowski, 2007). Несколько фМРТ-исследований обнаружили корреляцию S-аллеля с пониженной коннективностью между префронтальной корой и миндалиной (Beevers et al., 2010; Gillihan et al., 2011; Heinz et al., 2005; Pezawas et al., 2005), что может прояснить вопрос, почему носители S-аллеля испытывают трудности с регуляцией интенсивных эмоций.

Усиленный базовый метаболизм в лобных и лимбических структурах связан с повышенной вероятностью развития нарушений тревожного спектра, таких как депрессия, у гомозигот по S-аллелю (Graff-Guerrero et al., 2005). Даже в состоянии покоя носители S-аллелей показывают измененную гемодинамическую активность в эмоциогенных зонах головного мозга (Canli et al., 2006; Rao et al., 2007; Li et al., 2012), увеличение мозгового кровотока в миндалине и уменьшение в вентромедиальной префронтальной коре (Rao, 2006).

Влияние долгосрочного воздействия стресса на активность лобных областей мозга более выражена у носителей S-аллелей, чем у гомозигот по L-аллелю (Canli, 2006; Selvaraj et al., 2011). Dannlowski и соавт. (Dannlowski et al., 2007) показали, что у клинических пациентов генетическая восприимчивость к большому депрессивному расстройству (т.е. наличие S-аллеля) реализуется через дисфункциональную нейронную активность во время обработки эмоций.

Испытуемые с генотипом SS показали большой контраст в гемодинамических ответах между активационным и тормозящим условиями парадигмы “Стоп-сигнал” по сравнению с носителями генотипов LL и LS

(Савостьянов и др., 2014). При исследовании исполнительного контроля над поведением различия между носителями разных генотипов были локализованы в областях лобной коры и клина (затылочно-париетальной коры) (Ridderinkhof et al., 2004; Ramautar et al., 2006; Tsai et al., 2014).

У детей и подростков с генотипом SS была обнаружена более слабая функциональная коннективность в верхней медиальной лобной коре по сравнению с гомозиготами по аллелю L или гетерозиготами (Wiggins et al., 2012). Кроме того, имело место взаимодействие возраст – генотип, так что те, у кого был LL-генотип, имели самое резкое возрастное увеличение коннективности между задним центром и верхней медиальной лобной корой. Люди с генотипом SS, напротив, имели наименьшее возрастное увеличение силы коннективности (Wiggins et al., 2012). Были обнаружены и половые различия: так, Cerasa и соавт. (Cerasa et al., 2013), используя метод фМРТ, обнаружили, что женщины – носители генотипа SS, входящие в субклиническую группу по баллам тревожности, имеют больший объем правой миндалины – области, вовлеченной в эмоциональную регуляцию.

ИССЛЕДОВАНИЯ МЕТОДОМ ЭЭГ

Исследования, проведенные на близнецах, показали связь генетических факторов и показателей ЭЭГ, таких как спектральная мощность (Christian, 1996; McGuire, 1998; van Beijsterveldt, 2002) и коннективность (измеренная когерентностью) между различными регионами коры (van Beijsterveldt, 1998). Модулирующий эффект полиморфизма 5-HTTLPR на активность ЭЭГ на уровне отведений в состоянии покоя при закрытых глазах был изучен Lee и соавт. (Lee et al., 2011). Была выявлена глобальная тенденция к повышению региональной мощности ЭЭГ во всех частотных диапазонах и корковых областях у носителей L-аллеля по сравнению с носителями S-аллеля (Lee et al., 2011).

В ряде исследований изучалась сопряженность полиморфизма 5-HTTLPR с асимметрией ЭЭГ как в покое, так и при выполнении задач. Bismark и соавт. (2010) обнаружили, что при регистрации ЭЭГ-покоя у носителей S-аллеля, в отличие от L-гомозигот, наблюдается асимметрия спектральной мощности в альфа-диапазоне с большей активностью в

правой префронтальной коре, что было проинтерпретировано ими как результат влияния значительной стрессовой ситуации в жизни.

Papousek и соавт. (2013) обнаружили уменьшение альфа-мощности правого полушария во время просмотра видеороликов, содержащих травматический контент, у носителей короткого аллеля, который практически отсутствовал у участников-носителей LL-генотипа, что было связано, по мнению авторов, с тенденцией сдерживания реакций в ответ на негативные эмоции. Вместе с предыдущими исследованиями группы полученные результаты свидетельствуют об ассоциации между серотонинергической системой и саморегуляцией, связанной с мотивацией избегания, и ассоциации между дофаминергической системой и саморегуляцией, связанной с мотивацией достижения (Papousek et al., 2013).

Известны ЭЭГ-исследования, свидетельствующие о том, что реактивные биоэлектрические изменения на стресс у L-гомозигот и носителей S-аллеля не отличаются. Однако, по всей видимости, у носителей S-аллеля эти реакции выступают триггером в развитии психопатологических симптомов, и супресором у гомозигот по L-аллелю. Эти данные свидетельствуют о том, что разница генотипов обуславливает не просто специфическую чувствительность к стрессу, а скорее различные способы справиться со стрессом, которые отличаются у носителей S-аллеля и гомозигот по L-аллелю (Knyazev et al., 2017).

Недавние исследования на детской выборке (девочки 7–12 лет) показали, что носители генотипа LL демонстрируют более высокие альфа- и бета-связанные с событием спектральные пертурбации (event-related spectral perturbations, ERSP) в теменной и затылочной коре после предъявления сигнала торможения движения, чем носители аллеля S, это может свидетельствовать о большей предрасположенности носителей S-аллеля к нарушениям когнитивного контроля (Vocharov et al., 2019).

В исследовании на уровне источников ЭЭГ с помощью методов граф-теоретического анализа было обнаружено, что носители S-аллеля, по сравнению с L-гомозиготами, имеют более низкий показатель малого мира в тета-диапазоне, но более высокий показатель малого мира в диапазоне альфа-2. Было

выдвинуто предположение о том, что эта диссоциация отражает предрасположенность к эмоциональным расстройствам, присущую носителям S-аллелей, и, с другой стороны, их превосходство в некоторых когнитивных областях (Proshina et al., 2018).

Вольф и соавт. проанализировали влияние полиморфизма 5-HTTLPR на активность ЭЭГ на уровне электродов и мозговых источников в состоянии покоя при закрытых глазах. Наиболее выраженные различия были обнаружены между носителями генотипов SS и SL, причем на этот эффект оказывали влияние пол и возраст испытуемых (Volf, 2015, 2016). Было показано, что женщины с генотипом LS имели большую спектральную мощность ЭЭГ по сравнению с мужчинами с тем же генотипом в широком диапазоне частот ЭЭГ. В группе мужчин носители генотипа SS имели более высокие оценки плотности распределения электрических источников в левой нижней теменной доле по сравнению с группой LL, но только в частотных диапазонах альфа-2 и альфа-3 (Volf et al., 2015).

Той же группой авторов позже (2016) было обнаружено, что для носителей генотипа SS в пожилом возрасте характерно усиление десинхронизации ЭЭГ задних корковых областей по сравнению с группой молодых испытуемых того же генотипа, что выражалось в снижении плотности источников тока в диапазонах дельта- и бета-1. У L-гомозигот эффект был выражен в меньшей степени и проявлялся только в дельта-диапазоне.

Среди гетерозигот в группе пожилых женщин (55–80 лет) по данным анализа ЭЭГ была обнаружена более высокая плотность распределения источников тока в лобной и височной коре по сравнению с молодыми женщинами (Volf et al., 2016). Возрастные различия были более выражены у SS- и LL-генотипов в правом полушарии, у носителей LS-генотипа в левом полушарии (Volf et al., 2016). В исследовании с участием пожилых мужчин носители LS-генотипа имели более низкие показатели интегральной мощности тета- и альфа-1-ритмов по сравнению с гомозиготами, у которых не было обнаружено различий (Белоусова и др., 2018).

ЗАКЛЮЧЕНИЕ

Анализ литературных данных позволяет предположить, что будущие исследования психических расстройств должны основываться

на сочетанном использовании психологических, нейробиологических, генетических, социокультурных и других показателей, что будет способствовать более точной диагностике заболеваний и выявлению групп риска, а также прогнозированию эффективности лечения. В настоящее время диагностика аффективных расстройств врачом-психиатром зачастую ограничивается исследованием клинических симптомов, а также показателей психологических тестов. Однако, по нашему мнению, паттерны активности мозга также являются объективными показателями, которые находятся на границе между генетическими предпосылками и внешними проявлениями заболеваний, и могут при условии принятия общих стандартов диагностики аффективных расстройств рассматриваться в качестве эндофенотипических симптомов. Приведенные в обзоре данные ЭЭГ и фМРТ, психологических опросников и поведенческие данные свидетельствуют о прямом или косвенном повышении чувствительности к эмоционально значимым стимулам у носителей S-аллеля 5-HTTLPR. Эта чувствительность, предположительно, делает носителей S-аллеля эмоционально лабильными, что приводит к риску возникновения длительных функциональных и структурных изменений, связанных с депрессивной симптоматикой.

В связи с этим перспективной на будущее является разработка экспериментальных парадигм, которые бы учитывали сложную структуру гена SLC6A4, его полиморфизмов и их взаимодействий. Генетические варианты в пределах гена SLC6A4 или другого родственного гена могут представлять собой дополнительные факторы стратификации, чем в высокой степени может обуславливаться неоднородность имеющихся в современной литературе данных. Дополнительными факторами, оказывающими влияние на результаты исследований, являются этническая принадлежность, возраст и пол испытуемых, влияние внешней среды, использование разными исследователями разных опросников для определения одного и того же показателя. Дополнительно необходимо изучить вопрос о специфичности обнаруживаемых эффектов к серотонинергической системе, так как известно ее участие в контроле деятельности других нейромедиаторных систем, прежде всего ГАМК-ергической и моноаминергической. Учитывая стремительное развитие мето-

дов изучения генетических взаимодействий, есть вероятность, что будущие психогенетические исследования позволят раскрыть механизмы, лежащие в основе формирования патогенеза аффективных расстройств.

ФИНАНСИРОВАНИЕ

Работа выполнена при финансовой поддержке Российского фонда фундаментальных исследований (РФФИ) (проект № 20-013-00404, проведение исследования, проект № 20-413-543001, подготовка статьи) и за счет средств федерального бюджета на проведение фундаментальных научных исследований (№ темы АААА-А21-121011990039-2, подготовка статьи).

СПИСОК ЛИТЕРАТУРЫ

- Белоусова Л.В., Вольф Н.В., Базовкина Д.В.* Зависимость связанных со старением изменений фоновой активности мозга от полиморфизма гена транспортера серотонина 5-HTTLPR у мужчин. *Физиол. чел.* 2018. 44 (4): 1–8.
- Бохан Н.А., Иванова С.А., Левчук Л.А.* Серотониновая система в модуляции депрессивного и аддиктивного поведения. 2013.
- Куликов А.В., Попова Н.К.* Формы агрессивного поведения и их генетическая детерминация. *Успехи современной генетики.* М.: Наука, 1991. 17: 131–152.
- Лебедева Н.Б., Ардашова Н.Ю., Барбараш О.Л.* Связь полиморфных вариантов генов серотонинэргической системы с депрессией и ишемической болезнью сердца (обзор литературы). *Сибирский журнал клинической и экспериментальной медицины.* 2016. 31 (3): 16–22.
- Савостьянов А.Н., Синякова Н.А., Львова М.Н., Левин Е.А., Залешин М.С., Кавай-оол У.Н., Науменко В.С.* Взаимосвязь уровня тревожности с полиморфными вариантами гена серотонинового транспортера у русских и тувинцев. *Вавиловский журнал генетики и селекции.* 2014. 18 (4/3): 1268–1280.
- Althaus M., Groen Y., Wijers A.A., Mulder L.J., Minderaa R.B., Kema I.P.* 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.
- Antypa N., Van der Does A.J.W.* Serotonin transporter gene, childhood emotional abuse and cognitive vulnerability to depression. *Genes, Brain and Behavior.* 2010. 9: 615–620.
- 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.
- Ball S.A., Tennen H., Poling J.C., Kranzler H.R., Rounsaville B.J.* Personality, temperament, and character dimensions and the DSM-IV personality disorders in substance abusers. *Journal of abnormal psychology.* 1997. 106 (4): 545.
- Barrett J.E., Vanover K.E.* 5-HT receptors as targets for the development of novel anxiolytic drugs: models, mechanisms and future directions. *Psychopharmacology.* 1993. 112 (1): 1–12.
- Bauer M., Whybrow P.C., Angst J., Versiani M., Möller H.J.* World Federation of Societies of Biological Psychiatry (WFSBP) guidelines for biological treatment of unipolar depressive disorders, part 1: acute and continuation treatment of major depressive disorder. *The World Journal of Biological Psychiatry.* 2002. 3 (1): 5–43.
- Beevers C.G., Gibb B.E., McGeary J.E., Miller I.W.* Serotonin transporter genetic variation and biased attention for emotional word stimuli among psychiatric inpatients. *J Abnorm Psychol.* 2007. 116: 208–212.
- Beevers C.G., Wells T.T., Ellis A.J., McGeary J.E.* Association of the serotonin transporter gene promoter region 5-HTTLPR polymorphism with biased attention for emotional stimuli. *J Abnorm Psychol.* 2009. 118: 670–681.
- Belsky J., Jonassaint C., Pluess M., Stanton M., Brummett B., Williams R.* Vulnerability genes or plasticity genes? *Mol Psychiatry.* 2009. 14: 746–754.
- Bismark A.W., Moreno F.A., Stewart J.L., Towers D.N., Coan J.A., Oas J., Erickson R.P., Allen J.J.B.* Polymorphisms of the HTR1a allele are linked to frontal brain electrical asymmetry. *Biol Psychology.* 2010. 83: 153–158.
- Blakely R.D., Defelice L.J., Hartzell H.C.* Molecular physiology of norepinephrine and serotonin transporters. *J Exp Biol.* 1994. 196: 263–281.
- Bocharov A.V., Savostyanov A.N., Tamozhnikov S.S., Saprigyn A.E., Proshina E.A., Astakhova T.N., Knyazev G.G.* Impact of polymorphisms in the serotonin transporter gene on oscillatory dynamics during inhibition of planned movement in children. *Brain Sci.* 2019. 9: 311.
- Borg J., Henningsson S., Saijo T., Inoue M., Bah J., Westberg 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.
- Brocke B., Armbruster D., Muller J., Hensch T., Jacob C.P., Lesch K.P.* Serotonin transporter gene variation impacts innate fear processing: Acoustic startle response and emotional startle. *Mol Psychiatry.* 2006. 11: 1106–1112.
- Brummett B.H., Boyle S.H., Siegler I.C., Kuhn C.M., Ashley-Koch A., Jonassaint C.R.* Effects of environmental stress and gender on associations among symptoms of depression and the serotonin transporter gene linked polymorphic region (5-HTTLPR). *Behav Genet.* 2008. 38: 34–43.

- Canli T., Qiu M., Omura K., Congdon E., Haas B.W., Amin Z., Herrmann M.J., Constable R.T., Lesch K.P.* Neural correlates of epigenesis. *Proc Natl Acad Sci U S A.* 2006. 103: 16033–16038.
- 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.
- Cassel J.C., Jeltsch H.* Serotonergic modulation of cholinergic function in the central nervous system: cognitive implications. *Neuroscience.* 1995. 69 (1): 1–41.
- Cerasa A., Quattrone A., Piras F., Mangone G., Magariello A., Fagioli S., Spalletta G.* 5-HTTLPR, anxiety and gender interaction moderates right amygdala volume in healthy subjects. *Social cognitive and affective neuroscience.* 2014. 9 (10): 1537–1545.
- Chiao J.Y., Blizinsky K.D.* Culture–gene coevolution of individualism–collectivism and the serotonin transporter gene. *Proceedings of the Royal Society B: Biological Sciences.* 2009. 277 (1681): 529–537.
- Chipman P., Jorm A.F., Prior M., Sanson A., Smart D., Tan X., Easteal S.* No interaction between the serotonin transporter polymorphism (5-HTTLPR) and childhood adversity or recent stressful life events on symptoms of depression: Results from two community surveys. *American Journal of Medical Genetics Part B: Neuropsychiatric Genetics.* 2007. 144 (4): 561–565.
- Christian J.C., Morzorati S., Norton J.A., Williams C.J., Oconnor S., Li T.K.* Genetic analysis of the resting electroencephalographic power spectrum in human twins. *Psychophysiology.* 1996. 33: 584–591.
- Clarke H., Flint J., Attwood A.S., Munafo M.R.* Association of the 5-HTTLPR genotype and unipolar depression: a meta-analysis. *Psychol. Med.* 2010. 40: 1767–1778.
- Clasen P.C., Wells T.T., Knopik V.S., McGeary J.E., Beevers C.G.* 5-HTTLPR and BDNF Val66Met polymorphisms moderate effects of stress on rumination. *Genes, Brain and Behavior.* 2011. 10 (7): 740–746.
- Cloninger C.R.* A systematic method for clinical description and classification of personality variants. *Arch Gen Psychiatry.* 1987. 44: 573–588.
- Collier D.A., Stöber G., Li T., Heils A., Catalano M., Di D.B., Müller C.R.* A novel functional polymorphism within the promoter of the serotonin transporter gene: possible role in susceptibility to affective disorders. *Molecular psychiatry.* 1996. 1 (6): 453–460.
- Costa P.T., McCrae R.R.* Revised NEO personality factor inventory (NEO PI-R) and NEO five factor inventory. Professional manual. Odessa: Psychological Assessment Resources. 1992.
- Crisan L.G., Pana S., Vulturar R., Heilman R.M., Szekely R., Druga B.* Genetic contributions of the serotonin transporter to social learning of fear and economic decision making. *Soc Cogn Affect Neurosci.* 2009. 4: 399–408.
- Dannlowski U., Konrad C., Kugel H., Zwieterlood P., Domschke K., Schoning S., Ohrmann P., Bauer J., Pyka M., Hohoff C., Zhang W.Q., Baune B.T., Heindel W., Arolt V., Suslow T.* Emotion specific modulation of automatic amygdala responses by 5-HTTLPR genotype. *Neuroimage.* 2010. 53: 893–898.
- Delorme R., Betancur C., Wagner M., Krebs M.O., Gorenwood P., Pearl P.* Support for the association between the rare functional variant I425V of the serotonin transporter gene and susceptibility to obsessive-compulsive disorder. *Mol Psychiat.* 2005. 10: 1059–1061.
- De Vry J., Glaser T., Schuurman T., Schreiber R., Trauber J.* 5-HT 1A receptors in anxiety. In *New concepts in anxiety.* 1991. 94–129.
- Deary I.J., Battersby S., Whiteman M.C., Connor J.M., Fowkes F.G.R., Harmar A.* Neuroticism and polymorphisms in the serotonin transporter gene. *Psychological Medicine.* 1999. 29 (3): 735–739.
- Dolan M., Anderson I.M., Deakin J.F.W.* Relationship between 5-HT function and impulsivity and aggression in male offenders with personality disorders. *The British Journal of Psychiatry.* 2001. 178 (4): 352–359.
- Du L., Bakish D., Hrdina P.D.* Gender differences in association between serotonin transporter gene polymorphism and personality traits. *Psychiatric genetics.* 2000. 10 (4): 159–164.
- Eley T.C., Sugden K., Corsico A., Gregory A.M., Sham P., McGuffin P., Craig I.W.* Gene–environment interaction analysis of serotonin system markers with adolescent depression. *Molecular psychiatry.* 2004. 9 (10): 908–915.
- Fallgatter A.J., Jatzke S., Bartsch A.J., Hamelbeck B., Lesch K.P.* Serotonin transporter promoter polymorphism influences topography of inhibitory motor control. *Int J Neuropsychopharmacol.* 1999. 2: 115–120.
- Feinn R., Nellissery M., Kranzler H.R.* Meta-analysis of the association of a functional serotonin transporter promoter polymorphism with alcohol dependence. *Am J Med Genet B Neuropsychiatr Genet.* 2005. 133B: 79–84.
- Finger E.C., Marsh A.A., Buzas B., Kamel N., Rhodes R., Vythilingham M., Blair J.R.* The impact of tryptophan depletion and 5-HTTLPR genotype on passive avoidance and response reversal instrumental learning tasks. 2007. *Neuropsychopharmacology.* 32 (1): 206–215.
- Fiskerstrand C.E., Lovejoy E.A., Quinn J.P.* An intronic polymorphic domain often associated with susceptibility to affective disorders has allele depen-

- dent differential enhancer activity in embryonic stem cells. *FEBS letters*. 1999. 458 (2): 171–174.
- Flory J.D., Manuck S.B., Matthews K.A., Muldoon M.F. Serotonergic function in the central nervous system is associated with daily ratings of positive mood. *Psychiatry Research*. 2004. 129 (1): 11–19.
- Fox E., Ridgewell A., Ashwin C. Looking on the bright side: biased attention and the human serotonin transporter gene. *Proceedings of the Royal Society B: Biological Sciences*. 2009. 276 (1663): 1747–1751.
- 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.
- Glahn D.C., Curran J.E., Winkler A.M., Carless M.A., Kent Jr J.W., Charlesworth J.C., Blangero J. High dimensional endophenotype ranking in the search for major depression risk genes. *Biological psychiatry*. 2012. 71 (1): 6–14.
- Gillihan S.J., Rao H.Y., Brennan L., Wang D.J.J., Dentre J.A., Sankoorikal G.M.V., Brodtkin E.S., Farah M.J. Serotonin transporter genotype modulates the association between depressive symptoms and amygdala activity among psychiatrically healthy adults. *Psychiatry Res, Neuroimaging*. 2011. 193: 161–167.
- Gilman T.L., Latsko M., Matt L., Flynn J., de la Cruz, Cabrera O., Douglas D., Jasnow A.M., Coifman K.G. Variation of 5-HTTLPR and deficits in emotion regulation: A pathway to risk? *Psychol. Neurosci*. 2015. 8: 397–413.
- Giuliani N., Gross J.J. *Reappraisal*. In D. Sander & K. Scherer (Eds.), *Oxford companion to the affective sciences*, New York, NY: Oxford University Press. 2009. 329–330.
- Gottesman I.I., Gould T.D. The endophenotype concept in psychiatry: etymology and strategic intentions. *American journal of psychiatry*. 2003. 160 (4): 636–645.
- Gottesman I.I., Shields J. A polygenic theory of schizophrenia. *International Journal of Mental Health*. 1972. 1 (1–2): 107–115.
- Graff-Guerrero A., De la Fuente-Sandoval C., Camarena B., Gomez-Martin D., Apiquian R., Fresan A., Aguilar A., Mendez-Nunez J.C., Escalona-Huerta C., Drucker-Colin R., Nicolini H. Frontal and limbic metabolic differences in subjects selected according to genetic variation of the SLC6A4 gene polymorphism. *Neuroimage*. 2005. 25: 1197–1204.
- Greenberg B.D., Li Q., Lucas F.R., Hu S., Sirota L.A., Benjamin J., Murphy D.L. Association between the serotonin transporter promoter polymorphism and personality traits in a primarily female population sample. *American journal of medical genetics*. 2000. 96 (2): 202–216.
- Gressier F., Calati R., Serretti A. 5-HTTLPR and gender differences in affective disorders: a systematic review. *Journal of affective disorders*. 2016. 190: 193–207.
- Haberstick B.C., Smolen A., Williams R.B., Bishop G.D., Foshee V.A., Thornberry T.P., Harris K.M. Population frequencies of the triallelic 5HTTLPR in six ethnically diverse samples from North America, Southeast Asia, and Africa. *Behavior genetics*. 2015. 45 (2): 255–261.
- Handley S.L. 5-Hydroxytryptamine pathways in anxiety and its treatment. *Pharmacology & therapeutics*. 1995. 66 (1): 103–148.
- Hardy G.H. Mendelian proportions in a mixed population. *Classic papers in genetics*. Prentice-Hall, Inc.: Englewood Cliffs, NJ. 1908. 60–62.
- Hariri A., Holmes A. Genetics of emotional regulation: the role of the serotonin transporter in neural function. *Trends Cogn Sci*. 2006. 10 (46): 182–191.
- Hariri A.R., Mattay V.S., Tessitore A., Kolachana B., Fera F., Goldman D., Egan M.F., Weinberger D.R. Serotonin transporter genetic variation and the response of the human amygdala. *Science*. 2002. 297: 400–403.
- Harro J., Merenäk L., Nordquist N., Konstabel K., Comasco E., Orelund L. Personality and the serotonin transporter gene: Associations in a longitudinal population-based study. *Biological Psychology*. 2009. 81 (1): 9–13.
- Heils A., Teufel A., Petri S., Stöber G., Riederer P., Bengel D., Lesch K.P. Allelic variation of human serotonin transporter gene expression. *Journal of neurochemistry*. 1996. 66 (6): 2621–2624.
- Heinz A., Braus D.F., Smolka M.N., Wrase J., Puls I., Hermann D., Klein S., Grusser S.M., Flor H., Schumann G., Mann K., Buchel C. Amygdala-prefrontal coupling depends on a genetic variation of the serotonin transporter. *Nat Neurosci*. 2005. 8: 20–21.
- Homberg J.R., Lesch K.P. Looking on the bright side of serotonin transporter gene variation. *Biol Psychiatry*. 2011. 69: 513–519.
- Hornung J.P. The human raphe nuclei and the serotonergic system. *Journal of chemical neuroanatomy*. 2003. 26 (4): 331–343.
- Hornung J.P., Fritschey J.M., Tork I. Distribution of two morphologically distinct subsets of serotonergic axons in the cerebral cortex of the marmoset. *J. Comp. Neurol*. 1990. 279: 165–181.
- Horschitz S., Hummerich R., Schloss P. Structure, function and regulation of the 5-hydroxytryptamine (serotonin) transporter. *Biochemical Society Transactions*. 2001. 29 (6): 728–732.
- 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.

- Jeronimus B.F., Kotov R., Riese H., Ormel J.* Neuroticism's prospective association with mental disorders halves after adjustment for baseline symptoms and psychiatric history, but the adjusted association hardly decays with time: a meta-analysis on 59 longitudinal/prospective studies with 443313 participants. *Psychological medicine*. 2016. 46 (14): 2883–2906.
- Karg K., Burmeister M., Shedden K., Sen S.* The serotonin transporter promoter variant (5-HTTLPR), stress, and depression meta-analysis revisited: evidence of genetic moderation. *Archives of general psychiatry*. 2011. 68 (5): 444–454.
- Kaufman J., Yang B.Z., Douglas-Palumberi H., Houshvar S., Lipschitz D., Krystal J.H., Gelernter J.* Social supports and serotonin transporter gene moderate depression in maltreated children. *Proceedings of the National Academy of Sciences*. 2004. 101 (49): 17316–17321.
- Kim H.S., Sasaki J.Y.* Emotion regulation: The interplay of culture and genes. *Social and personality psychology compass*. 2012. 6: 865–877.
- 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. *Scandinavian journal of psychology*. 2017. 58 (5): 373–378.
- Köhler C., Steinbusch H.* Identification of serotonin and non-serotonin-containing neurons of the mid-brain raphe projecting to the entorhinal area and the hippocampal formation. A combined immunohistochemical and fluorescent retrograde tracing study in the rat brain. *Neuroscience*. 1982. 7 (4): 951–975.
- Kranz G.S., Kasper S., Lanzenberger R.* Reward and the serotonergic system. *Neuroscience*. 2010. 166 (4): 1023–1035.
- Kuhnen C.M., Chiao J.Y.* Genetic determinants of financial risk taking. *PLoS ONE*. 2009. 4: e4362.
- Kumakiri C., Kodama K., Shimizu E., Yamanouchi N., Okada S.I., Noda S., Shirasawa H.* Study of the association between the serotonin transporter gene regulatory region polymorphism and personality traits in a Japanese population. *Neuroscience Letters*. 1999. 263 (2–3): 205–207.
- Lan M.Y., Chang Y.Y., Chen W.H., Kao Y.F., Lin H.S., Liu J.S.* Serotonin transporter gene promoter polymorphism is associated with body mass index and obesity in non-elderly stroke patients. *J Endocrinol Invest*. 2009. 32: 119–122.
- Lee T.W., Yu Y.W.Y., Hong C.J., Tsai S.J., Wu H.C., Chen T.J.* The influence of serotonin transporter polymorphisms on cortical activity: A resting EEG study. *Bmc Neurosci*. 2011. 12 (1): 33.
- Lee Y.S., Han D.H., Yang K.C., Daniels M.A., Na C., Kee B.S., Renshaw P.F.* Depression like characteristics of 5-HTTLPR polymorphism and temperament in excessive internet users. *J Affect Disord*. 2008. 109: 165–169.
- Lerman C., Caporaso N.E., Audrain J., Main D., Boyd N.R., Shields P.G.* Interacting effects of the serotonin transporter gene and neuroticism in smoking practices and nicotine dependence. *Mol Psychiatry*. 2000. 5: 189–192.
- Lesch K.P., Bengel D., Heils A., Sabol S.Z., Greenberg B.D., Petri S.* Association of anxiety-related traits with a polymorphism in the serotonin transporter gene regulatory region. *Science*. 1996. 274: 1527–1531.
- Lesch K.P., Greenberg B.D., Higley J.D., Bennett A., Murphy D.L.* Serotonin transporter, personality, and behavior: toward dissection of gene–gene and gene–environment interaction. *Molecular genetics and the human personality*. 2002. 109–135.
- 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.
- Lesch K.P., Mössner R.* Genetically driven variation in serotonin uptake: is there a link to affective spectrum, neurodevelopmental, and neurodegenerative disorders? *Biological psychiatry*. 1998. 44 (3): 179–192.
- Li D., He L.* Meta-analysis supports association between serotonin transporter (5-HTT) and suicidal behavior. *Molecular psychiatry*. 2007. 12 (1): 47.
- Li S., Zou Q., Li J., Wang D., Yan C., Zang Y.* 5-HTTLPR polymorphism impacts task-evoked and resting-state activities of the amygdala in Han Chinese. *PLoS One*. 2012. 7 (5): e36513.
- Ma Y.N., Li B.F., Wang C.B., Shi Z.H., Sun Y., Sheng F., Zhang Y.F., Zhang W.X., Rao Y., Han S.H.* 5-HTTLPR Polymorphism Modulates Neural Mechanisms of Negative Self-Reflection. *Cereb Cortex*. 2014. 24: 2421–2429.
- Mandelli L., Nivoli A., Serretti A.* Genetics of mood disorders. *The handbook of neuropsychiatric biomarkers, endophenotypes and genes*. Ed. M.S. Ritsner. 2009. 4: 125–133.
- McGuire M.T., Troisi A.* Prevalence differences in depression among males and females: Are there evolutionary explanations? *Br J Med Psychol*. 1998. 71: 479–491.
- Mellings M.B., Alden L.E.* Cognitive processes in social anxiety: the effects of self-focus, rumination, and anticipatory processing. *Behaviour Research and Therapy*. 2000. 38: 243–257.
- Meyer-Lindenberg A.* The future of fMRI and genetics research. *Neuroimage*. 2012. 62: 1286–1292.
- Miu A.C., Vulturar R., Chiş A., Ungureanu L., Gross J.J.* Reappraisal as a mediator in the link between

- 5-HTTLPR and social anxiety symptoms. *Emotion*. 2013. 13(6): 1012.
- Murphy F.C., Sahakian B.J., Rubinsztein J.S. Emotional bias and inhibitory control processes in mania and depression. *Psychol. Med.* 1999. 29(6): 1307–1321.
- Munafò M.R., Durrant C., Lewis G., Flint J. Gene-environment interactions at the serotonin transporter locus. *Biol. Psychiatry*. 2009. 65: 211–219.
- Murphy D.L., Lerner A., Rudnick G., Lesch K.P. Serotonin transporter: gene, genetic disorders, and pharmacogenetics. *Molecular interventions*. 2004. 4(2): 109.
- Nakamura T., Muramatsu T., Ono Y., Matsushita S., Higuchi S., Mizushima H., Asai M. Serotonin transporter gene regulatory region polymorphism and anxiety-related traits in the Japanese. *American journal of medical genetics*. 1997. 74 (5): 544–545.
- Osinsky R., Reuter M., Kupper Y., Schmitz A., Kozyra E., Alexander N., Hennig J. Variation in the serotonin transporter gene modulates selective attention to threat. *Emotion*. 2008. 8: 584–588.
- Ozaki N., Goldman D., Kaye W.H., Plotnicov K., Greenberg B.D., Lappalainen J. Serotonin transporter missense mutation associated with a complex neuropsychiatric phenotype. *Mol Psychiat*. 2003. 8: 933–936.
- Papousek I., Reiser E.M., Schulter G., Fink A., Holmes E.A., Niederstatter H., Nagl S., Parson W., Weiss E.M. Serotonin transporter genotype 5-HTTLPR and electrocortical responses indicating the sensitivity to negative emotional cues. *Emotion*. 2013. 13: 1173–1181.
- Perez de Castro I., Ibanez A., Saiz-Ruiz J., Fernandez-Piqueras J. Concurrent positive association between pathological gambling and functional DNA polymorphisms at the MAO-A and the 5-HT transporter genes. *Mol Psychiatry*. 2002. 7: 927–928.
- Peyron C., Tighe D.K., Van Den Pol A.N., De Lecea L., Heller H.C., Sutcliffe J.G., Kilduff T.S. Neurons containing hypocretin (orexin) project to multiple neuronal systems. *Journal of Neuroscience*. 1998. 18 (23): 9996–10015.
- Pezawas L., Meyer-Lindenberg A., Drabant E.M., Verchinski B.A., Munoz K.E., Kolachana B.S., Egan M.F., Mattay V.S., Hariri A.R., Weinberger D.R. 5-HTTLPR polymorphism impacts human cingulate-amygdala interactions: a genetic susceptibility mechanism for depression. *Nat Neurosci*. 2005. 8: 828–834.
- Rachmann S., Gruter-Andrew J., Shafraan R. Post-event processing in social anxiety. *Behaviour Research and Therapy*. 2000. 38: 611–617.
- Raleigh M.J., McGuire M.T., Brammer G.L., Pollack D.B., Yuwiler A. Serotonergic mechanisms promote dominance acquisition in adult male vervet monkeys. *Brain research*. 1991. 559 (2): 181–190.
- Ramamoorthy S., Bauman A.L., Moore K.R., Han H., Yang-Feng T., Chang A.S., Blakely R.D. Antidepressant- and cocaine-sensitive human serotonin transporter: molecular cloning, expression, and chromosomal localization. *Proceedings of the national academy of sciences*, 1993. 90 (6): 2542–2546.
- Ramautar J.R., Slagter H.A., Kok A., Ridderinkhof K.R. Probability effects in the stop-signal paradigm: the insula and the significance of failed inhibition. *Brain research*. 2006. 1105 (1): 143–154.
- Rao H.Y., Gillihan S.J., Wang J.J., Korczykowski M., Sankoorikal G.M.V., Kaercher K.A., Brodtkin E.S., Detre J.A., Farah M.J. Genetic variation in serotonin transporter alters resting brain function in healthy individuals. *Biol Psychiatry*. 2007. 62: 600–606.
- Ridderinkhof K.R., Ullsperger M., Crone E.A., Nieuwenhuis S. The role of the medial frontal cortex in cognitive control. *Science*. 2004. 306 (5695): 443–447.
- 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.
- 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.
- Proshina E.A., Savostyanov A.N., Bocharov A.V., Knyazev G.G. Effect of 5-HTTLPR on current source density, connectivity, and topological properties of resting state EEG networks. *Brain research*. 2018. 1697: 67–75.
- Schinka J.A., Busch R.M., Robichaux-Keene N. A meta-analysis of the association between the serotonin transporter gene polymorphism 5-HTTLPR and trait anxiety. *Mol Psychiatry*. 2004. 9: 197–202.
- Selvaraj S., Godlewska B.R., Norbury R., Bose S., Turkheimer F., Stokes P., Rhodes R., Howes O., Cowen P.J. Decreased regional gray matter volume in S' allele carriers of the 5-HTTLPR triallelic polymorphism. *Mol Psychiatry*. 2011. 16: 472–473.
- Sen S., Burmeister M., Ghosh D. Meta-analysis of the association between a serotonin transporter promoter polymorphism 5-HTTLPR and anxiety-related personality traits. *Am J Med Genet, Part B*. 2004. 127B: 85–89.
- Sharpley C.F., Palanisamy S.K.A., Glyde N.S., Dillingham P.W., Agnew L.L. An update on the interaction between the serotonin transporter promoter variant 5-HTTLPR stress and depression plus an

- exploration of non-confirming findings. *Behav Brain Res.* 2014. 273: 89–105.
- Sheppes G., Gross J.J.* Is timing everything? Temporal considerations in emotion regulation. *Personality and Social Psychology Review.* 2011. 15: 319–331.
- Sjöberg R.L., Nilsson K.W., Nordquist N., Öhrvik J., Leppert J., Lindström L., Orelund L.* Development of depression: sex and the interaction between environment and a promoter polymorphism of the serotonin transporter gene. *International Journal of Neuropsychopharmacology.* 2006. 9 (4): 443–449.
- Steiner M., Dunn E., Born L.* Hormones and mood: from menarche to menopause and beyond. *J Affect Disord.* 2003. 74: 67–83.
- Stoltenberg S.F., Twitchell G.R., Hanna G.L., Cook E.H., Fitzgerald H.E., Zucker R.A., Little K.Y.* Serotonin transporter promoter polymorphism, peripheral indexes of serotonin function, and personality measures in families with alcoholism. *American Journal of Medical Genetics.* 2002. 114 (2): 230–234.
- Szasz P.L., Szentagotai A., Hofmann S.G.* The effect of emotion-regulation strategies on anger. *Behaviour Research and Therapy.* 2011. 49: 114–119.
- Sutcliffe J.S., Delahanty R.J., Prasad H.C., McCauley J.L., Han Q., Jiang L.* Allelic heterogeneity at the serotonin transporter locus (SLC6A4) confers susceptibility to autism and rigid-compulsive behaviors. *Am J Hum Genet.* 2005. 77: 265–279.
- Taylor S.E., Way B.M., Welch W.T., Hilmert C.J., Lehman B.J., Eisenberger N.I.* Early family environment, current adversity, the serotonin transporter promoter polymorphism, and depressive symptomatology. *Biol. Psychiatry.* 2006. 60: 671–676.
- Tsai A.C., Jung T.P., Chien V.S., Savostyanov A.N., Makeig S.* Cortical surface alignment in multi-subject spatiotemporal independent EEG source imaging. *NeuroImage.* 2014. 87: 297–310.
- Uher R., McGuffin P.* The moderation by the serotonin transporter gene of environmental adversity in the etiology of depression: 2009 update. *Molecular psychiatry.* 2010. 15 (1): 18.
- Umekage T., Tochigi M., Marui T., Kato C., Hibino H., Otani T., Sasaki T.* Serotonin transporter-linked promoter region polymorphism and personality traits in a Japanese population. *Neuroscience letters.* 2003. 337 (1): 13–16.
- van Beijsterveldt C.E.M., Molenaar P.C.M., de Geus E.J.C., Boomsma D.I.* Genetic and environmental influences on EEG coherence. *Behav Genet.* 1998. 28: 443–453.
- van Beijsterveldt C.E.M., van Baal G.C.M.* Twin and family studies of the human electroencephalogram: a review and a meta-analysis. *Biol Psychol.* 2002. 61: 111–138.
- Van Praag H.M.* Депрессивные, тревожные расстройства, агрессия: попытки распутать гордиев узел / H.M. Van Praag // Медикография. 1998. 20 (2): 27–34.
- Volf N.V., Belousova L.V., Knyazev G.G., Kulikov A.V.* Gender differences in association between serotonin transporter gene polymorphism and resting-state EEG activity. *Neurosci.* 2015. 284: 513–521.
- Volf N.V., Belousova L.V., Knyazev G.G., Kulikov A.V.* Interactive effect of 5-HTTLPR genotype and age on sources of cortical rhythms in healthy women. *International Journal of Psychophysiology.* 2016. 109: 107–115.
- 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. *Zh Vyssh Nerv Deiat Im I P Pavlova.* 2015. 65: 324–332.
- 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.
- Volf N.V., Sinyakova N.A., Osipova L.P., Kulikov A.V., Belousova L.V.* Association between intelligence quotient and the 5-HTTLPR polymorphism of human serotonin transporter coding gene. *Ann Neurosci Psy.* 2015. 2: 6.
- Watkins P.C., Vache K., Verney S.P.* Unconscious moodcongruent memory bias in depression. *J. Abnorm. Psychol.* 1996. 105 (1): 34–41.
- Weinberg W.* On the demonstration of heredity in man (1908). *Papers on human genetics.* 1963.
- Wells A., Clark D.M., Salkovskis P., Ludgate J., Hackmann A., Gelder M.* Social phobia: the role of in situation safety behaviors in maintaining anxiety and negative beliefs. *Behavior Therapy.* 1995. 26: 153–161.
- Wiggins J.L., Bedoyan J.K., Peltier S.J., Ashinoff S., Carrasco M., Weng S.J., Welsh R.C., Martin D.M., Monk C.S.* The impact of serotonin transporter 5-HTTLPR genotype on the development of resting-state functional connectivity in children and adolescents: A preliminary report. *Neuroimage.* 2012. 59: 2760–2770.
- Williams R., Marchuk D., Gadde K., Barefoot J., Grichnik K., Helms M.J., Suarez E.C.* Serotonin-related gene polymorphisms and central nervous system serotonin function. *Neuropsychopharmacology.* 2003. 28: 533–541.

STUDIES OF 5-HTTLPR POLYMORPHISM OF SEROTONIN TRANSPORTER GENE (LITERATURE REVIEW)

E. A. Proshina^{a,#}, A. V. Bocharov^{a,b}, A. N. Savostyanov^{a,b,c}, and G. G. Knyazev^a

^a *Scientific Research Institute of Neurosciences and Medicine, Novosibirsk, Russia*

^b *Novosibirsk State University, Novosibirsk, Russia*

^c *Federal Research Center Institute of Cytology and Genetics (ICG SB RAS), Novosibirsk, Russia*

[#]*e-mail: proshinaea@physiol.ru*

Serotonin transporter gene 5-HTTLPR polymorphism is one of the most studied markers of the serotonergic system. Scientific interest in its study is due to the fact that many studies have shown the connection of the short allele (S) with the development of a number of mental illnesses. A series of studies have also shown that different alleles of 5-HTTLPR are associated with different patterns of brain bioelectric activity at rest or when performing test tasks. However, despite a large number of studies of this marker, their results often contradict each other. Possible reasons for the inconsistency of the results may be as follows: ignoring the complex structure of the SLC6A4 gene, heterogeneity of the samples, the difference in the methods used. The aim of this work is to conduct a comprehensive analysis of psychological, behavioral, genetic and neurophysiological data based on a literature review, which will allow us to generalize the effects associated with 5-HTTLPR polymorphism, as well as at least partially explain the ambiguity of the results obtained by different authors.

Keywords: polymorphic variants of the serotonin transporter gene, 5-HTTLPR, EEG, fMRI, personality