

9. Kr'ejn U. *Teorii razvitiya. Boulbi i 'Ejnsuort o chelovecheskoj privyazannosti*. Moskva, 2002.
10. Boulbi Dzh. *Nadezhnaya opora. Klinicheskoe primeneniye teorii privyazannosti*. London, 1988.
11. Maler M.S., Pajin F., Bergman A. *Psihologicheskoye rozhdienie chelovecheskogo mladentca: Simbioz i individuaciya*. Pervod s anglijskogo. Moskva, 2011.
12. Ganoshenko N.I. *Issledovanie osobennostej 'emocional'nogo otnosheniya rebenka k sebe i okruzhayuschim lyudyam. Psiholog v detskom sadu*. 2005; 4.

Статья поступила в редакцию 08.10.16

УДК: 616.055.2+616.891

*Gafarov V.V., Doctor of Sciences (Medicine), Professor, Head of Laboratory of Psychological and Sociological Problems of Therapeutic Diseases, Institute of Internal and Preventive Medicine, Head Interdepartmental Laboratory of Epidemiology of CVD (Novosibirsk, Russia), E-mail: valery.gafarov@gmail.com*

*Gromova E.A., Doctor of Sciences (Medicine), senior researcher, Laboratory of Psychological and Sociological Problems of Therapeutic Diseases, Institute of Internal and Preventive Medicine, Interdepartmental Laboratory of Epidemiology of CVD (Novosibirsk, Russia), E-mail: Elena.a.gromova@gmail.com*

*Gagulin I.V., senior researcher, Laboratory of Psychological and Sociological Problems of Therapeutic Diseases, Institute of Internal and Preventive Medicine, Interdepartmental Laboratory of Epidemiology of CVD (Novosibirsk, Russia), E-mail: gagulin@ngs.ru*

*Panov D.O., Cand. of Sciences (Medicine), senior researcher, Laboratory of Psychological and Sociological Problems of Therapeutic Diseases, Institute of Internal and Preventive Medicine, Interdepartmental Laboratory of Epidemiology of CVD (Novosibirsk, Russia), E-mail: dimitriy2004@inbox.ru*

*Gafarova A.V., Cand. of Sciences (Medicine), senior scientist, Laboratory of Psychological and Sociological Problems of Therapeutic Diseases, Institute of Internal and Preventive Medicine, Interdepartmental Laboratory of Epidemiology of CVD (Novosibirsk, Russia), E-mail: valery.gafarov@gmail.com*

**POLIMORPHISM RECEPTOR GENE NPAS2 rs4851377 AND ITS ASSOCIATION WITH CIRCADIAN CLOCK IN OPEN MEN POPULATION.** The article describes results of a study a number of hours of sleep per night, and their association with the candidate gene NPAS2 rs4851377 in the open population of men 25–44 years of age. Most men needed 7 hours of sleep per day – 46.7% were male with an 8-hour sleep (24.4%) in second place. Genotype C / C gene NPAS2 rs4851377 is more common in those who slept at least 8 hours during the day (33.3%) and 9 hours (33.3%), and genotype C / T and T / T were in persons with 7-hour sleep (50% and 53.3%, respectively). It was found that 6 hours of sleep a factor of 4.5 was observed significantly more frequently among those who have the allele T, than the allele C, whose sleep was 9 hours; and 7 hours of sleep in comparison with 9-hour sleep was 4 times more often in men with the allele T, than in men with the allele C.

**Key words:** epidemiology, NPAS2 rs4851377 gene, continuance sleep.

*V.V. Гафаров, д-р мед. наук, проф., зав. лабораторией психологических и социологических проблем терапевтических заболеваний ФГБНУ НИИ ТПМ, рук. Межведомственной лаборатории эпидемиологии ССЗ, г. Новосибирск, E-mail: valery.gafarov@gmail.com*

*E.A. Громова, д-р мед. наук, вед. науч. сотр. лаборатории психологических и социологических проблем терапевтических заболеваний ФГБНУ НИИ ТПМ Межведомственной лаборатории эпидемиологии ССЗ, г. Новосибирск; E-mail: Elena.a.gromova@gmail.com*

*I.V. Гагулин, ст. науч. сотр. лаборатории психологических и социологических проблем терапевтических заболеваний ФГБНУ НИИ ТПМ, Межведомственной лаборатории эпидемиологии ССЗ, г. Новосибирск; E-mail: gagulin@ngs.ru*

*D.O. Панов, канд. мед. наук, ст. науч. сотр. лаборатории психологических и социологических проблем терапевтических заболеваний ФГБНУ НИИ ТПМ, Межведомственной лаборатории эпидемиологии ССЗ, г. Новосибирск; E-mail: dimitriy2004@inbox.ru*

*A.V. Гафарова, канд. мед. наук, ст. науч. сотр. лаборатории психологических и социологических проблем терапевтических заболеваний ФГБНУ НИИ ТПМ, Межведомственной лаборатории эпидемиологии ССЗ, г. Новосибирск; E-mail: valery.gafarov@gmail.com*

## ПОЛИМОРФИЗМ ГЕНА NPAS2 rs4851377 И ЕГО АССОЦИИ С ЦИРКАДИАНЫМИ ЧАСАМИ В ОТКРЫТОЙ ПОПУЛЯЦИИ МУЖЧИН

В статье описаны результаты исследования продолжительности сна и его ассоциация с геном-кандидатом NPAS2 rs4851377 в открытой популяции мужчин 25 – 44 лет. Большинству мужчин требовалось 7 часов сна в сутки – 46,7%, на втором месте были мужчины с 8-часовым сном (24,4%). Генотип C/C гена NPAS2 rs4851377 чаще встречался у тех, кто спал в сутки не менее 8 часов (33,3%) и 9 часов (33,3%), а генотипы C/T и T/T были у лиц с 7- часовым сном (50% и 53,3%, соответственно). Установлено, что 6-часовой сон в 4,5 раза достоверно чаще наблюдался среди лиц, носителей аллеля T, чем аллеля C, у которых сон был 9-ти часовым; также 7-часовой сон в сравнении с 9-часовым сном был чаще в 4 раза у носителей аллеля T, чем у носителей аллеля C.

**Ключевые слова:** эпидемиология, ген NPAS2 rs4851377, нарушения сна.

### Актуальность исследования

Циркадианные часы влияют на многие физиологические и поведенческие аспекты, такие, как температура тела, выброс гормонов, а также цикл сон-бодрствование. Консолидация сна и синхронизация циклов сон – бодрствование регулируются сложным взаимодействием между циркадными процессами и гомеостатическими процессами [1]. Центральный водитель циркадного ритма расположен в супрахиазматическом ядре гипоталамуса и

управляет периферическими часами в экстра-супрахиазмальной области мозга, регулируя циклы сон-бодрствование [2].

Обычно цикл биохимических реакций в нейронах супрахиазмальных ядер не укладывается точно в 24 часа и у большинства людей составляет примерно 25 часов. Молекулярные часы организма «подгоняются» к местному световому циклу. Активация определенных часовых генов, вызванная светом, и последующий синтез de novo соответствующих белков надолго пода-

влет активность других часовых генов белковыми комплексами [3; 4]. Многие проблемы со сном обусловлены невозможностью правильно «выставить» циркадианные часы в соответствии с суточным чередованием дня и ночи. Более того, нарушения сна (например, синдром смены часового пояса, называемый jet lag), вызванные трансмеридиональными перелетами или сменной работой, также связаны с синхронизацией циркадианных часов организма [5]. При нарушении работы биологических часов разобщаются связи либо между местными осцилляторами в разных тканях, либо между центральным осциллятором (СХЯ гипоталамуса) и остальным организмом. Эти нарушения лежат в основе дальнейшего сбоя нейроэндокринных ритмов и поведения, что проявляется и у здоровых людей, но особенно характерно для психиатрических и неврологических больных [6].

Молекулярные механизмы циркадных колебаний основаны на положительной / отрицательной транскрипционно-поступательной обратной связи, генерируемой по крайней мере девятью основными циркадными генами [7]. Среди них, ген NPAS2, который расположен на хромосоме 2 в 2q11.2, является одним из наиболее важных циркадных генов. NPAS2 образует гетеродимеры с BMAL1, а затем активирует циркадные гены *PER* и *CRY*, которые необходимы для поддержания биологических ритмов во многих организмах. Исследования животных показали, что потеря нормальной функции гена NPAS2 может вызвать дефекты в нескольких аспектах циркадной системы, такие как шаблоны сна и поведения [8].

Поэтому целью нашего исследования было изучить распространенность и ассоциацию гена NPAS2 rs4851377 с нарушениями сна у мужчин в открытой популяции 25 – 44 лет.

#### Материалы и методы.

В рамках эпидемиологического исследования 2014–2016 гг. обследована случайная репрезентативная выборка мужского населения 25–44 лет одного из районов г. Новосибирска. Случайным методом были отобраны 200 мужчин, средний возраст 35,5 лет, которые прошли психосоциальное тестирование. Тестирование проводилось вопросником C.D. Jenkins et al. «4-item Jenkins Sleep Questionnaire» (JSQ) – нарушение качества и продолжительности сна [9], валидизированных к Российской популяции в ходе проведения крупномасштабного эпидемиологического исследования, выполненного в рамках программы ВОЗ «MONICA» (Multinational Monitoring of Trends and Determinants of Cardiovascular Disease) и подпрограммы MONICA-Psychosocial Optional Study (MOPSY) [10; 11]. Респондентам предлагалось самостоятельно ответить на вопросы теста. Респонденты отвечали на вопросы теста, так, как они себя чувствуют в настоящее время.

У мужчин включенных в исследование изучалось распределение частот генотипов rs4851377 гена NPAS2. С помощью молекулярно-генетических методов исследованы полиморфные варианты rs4851377 гена NPAS2 у 179 респондентов. Геномную ДНК выделяли из венозной крови методом фенол-хлороформной экстракции. Полиморфизм генов тестировали посредством ПЦР в реальном времени в соответствии с протоколом фирмы производителя (зонды TaqMan, Applied Biosystems, США) на приборе ABI 7900HT.

Статистический анализ проведен с помощью пакета компьютерных программ SPSS 11,5 [12]. Для проверки статистической значимости различий между группами использовался Хи-квадрат ( $\chi^2$ ) [13]. Значения  $p \leq 0,05$  считались статистически значимыми.

Исследование прошло экспертизу локального комитета по биомедицинской этике (протокол № 4 от 15.10.2009 г.).

**Результаты.** В открытой популяции мужчин 25 44 лет, продолжительность сна в сутки было следующим: «5 часов и более»

у 2,2% лиц, «6 часов» – 17,8%, «7 часов» – 46,7%, «8 часов» – 24,4%, «9 часов» – 6,7% и «10 часов и более» – 2,2%.

Распространенность полиморфных вариантов гена-кандидата NPAS2 rs4851377 в популяции было следующим: гомозиготный генотип C/C у 13,3%, гетерозиготный генотип C/T – 53,3% и гомозиготный генотип T/T – 33,3%.

В популяции достоверно чаще генотип C/C гена NPAS2 rs4851377 встречался у тех, кто спал в сутки не менее 8-ми часов (33,3%) и 9-ти часов (33,3%), а генотипы C/T и T/T были у лиц с 7- часовым сном (50% и 53,3%, соответственно) ( $\chi^2=18,425$   $df=10$   $p<0,05$ ).

Аллель С гена – кандидата NPAS2 встречалась у 43,3% мужчин, а аллель Т – у 56,7% мужчин.

Установлено, что 6-часовой сон в 4,5 раза (95%ДИ 0,735–27,536) достоверно чаще наблюдался среди лиц, носителей аллеля Т, чем аллеля С, у которых сон был 9-ти часовым ( $\chi^2=6,142$   $df=1$   $p<0,05$ ); также 7-часовой сон в сравнении с 9-часовым сном был чаще в 4 раза (95%ДИ 0,66–24,245) у носителей аллеля Т, чем у носителей аллеля С ( $\chi^2=5,488$   $df=1$   $p<0,05$ ).

#### Обсуждение

В изучаемой популяции мужчин 25 – 44 лет большинство испытуемых ответило, что им достаточно 7 часов сна в сутки – 46,7%, на втором месте были мужчины с 8-часовым сном (24,4%), 6 часов сна в сутки требовалось – 17,8% мужчин. Наши результаты согласуются с выводами, найденными нами в доступной литературе – чем старше возраст, тем меньше сна требуется для полноценного отдыха. Czeisler CA, и соавторы, проанализировав более 300 публикаций, установили, что человек активного трудоспособного возраста должен спать в среднем 7 – 9 часов в сутки [14; 15].

Наиболее часто встречаемым в популяции был гетерозиготный генотип гена-кандидата NPAS2 C/T – 53,3%, на втором месте гомозиготный генотип T/T, причем оба варианта гена-кандидата встречались чаще у мужчин, кому было достаточно для сна всего 7-ми часов в сутки. Генотип C/C гена кандидата NPAS2 достоверно чаще встречался у тех, кто спал в сутки не менее 8-ми часов (33,3%) и 9-ти часов (33,3%).

Мажорный аллель Т гена – кандидата NPAS2 в 4,5 раза чаще встречался у мужчин, чей сон составлял 6-часов в сутки и в 4 раза чаще у мужчин с 7-часовым сном.

Таким образом, полученные данные свидетельствуют о детерминировании сайтом rs4851377 гена-кандидата NPAS2 «совости» и «жаворонковости» у мужчин.

#### Выводы

1. Среди мужчин 25 – 44 лет большинство спало 7 часов сна в сутки – 46,7%, на втором месте были мужчины с 8-часовым сном (24,4%), 6 часов сна в сутки требовалось – 17,8% мужчин.

2. Распространенность полиморфных вариантов гена-кандидата NPAS2 rs4851377 в популяции было следующим: генотип C/C у 13,3%, генотип C/T – 53,3% и генотип T/T – 33,3%.

3. В популяции достоверно чаще генотип C/C гена NPAS2 rs4851377 встречался у тех, кто спал в сутки не менее 8-ми часов (33,3%) и 9-ти часов (33,3%), а генотипы C/T и T/T были у лиц с 7- часовым сном (50% и 53,3%, соответственно).

4. Установлено, что 6-часовой сон в 4,5 раза достоверно чаще наблюдался среди лиц, носителей аллеля Т, чем аллеля С, у которых сон был 9-ти часовым; также 7-часовой сон в сравнении с 9-часовым сном был чаще в 4 раза у носителей аллеля Т, чем у носителей аллеля С.

#### Поддержка

Работа поддержана грантом РФФИ № 14-06-00227.

#### Конфликт интересов

Конфликт интересов отсутствует.

#### Библиографический список

- Dijk DJ, von Schantz M. Timing and consolidation of human sleep, wakefulness, and performance by a symphony of oscillators. *J Biol Rhythms*. 2005; 20:279–90.
- Saper CB, Scammell TE, Lu J. Hypothalamic regulation of sleep and circadian rhythms. *Nature*. 2005; 437:1257–63.
- Ковальзон В.М. Генетика сна. *Российский физиол. журнал им. И.М. Сеченова*. 2011; 97 (4):412–421.
- Ковальзон В.М. *Основы сомнологии: физиология и нейрхимия цикла «бодрствование-сон»*. Москва, 2012.
- Dunlap J.C. Molecular basis of circadian clocks. *Cell*. 1999; 96:271–290.
- Ковальзон В.М., Дорохов В.Б. Цикл бодрствование-сон и биоритмы человека при различных режимах чередования светлого и темного периода суток. *Здоровье и образование в XXI в.* 2013; 15(1–4): 151–162.
- Lee C, Etchegaray JP, Cagampang FR, Loudon AS, Reppert SM. Posttranslational mechanisms regulate the mammalian circadian clock. *Cell*. 2001; 107: 855–67.
- Dudley CA, Erbel-Sieler C, Estill SJ, et al. Altered patterns of sleep and behavioral adaptability in NPAS2-deficient mice. *Science*. 2003; 301: 379–83.



9. Jenkins CD, Stanton BA, Niemeryk SJ, Rose RM. A scale for the estimation of sleep problems in clinical research. *J Clin Epidemiol.* 1988; 41: 313 – 321.
10. WHO MONICA psychosocial optional study. Suggested measurement instruments. – Copenhagen : World Health Organization, 1988.
11. WHO MONICA Project prepared by Kuulasmaa K. et al. Baseline population survey data book. MONICA Memo 178 A. – Helsinki, 1990.
12. SPSS: искусство обработки информации. Анализ статистических данных и восстановление скрытых закономерностей. Перевод с немецкого. Ахим Бюль, Петер Цёфель. Санкт-Петербург: ООО «DiaSoftYup», 2002.
13. Glantz S. *Biomedical statistics.* Transl. From eng. Москва: Praktika; 1998.
14. Czeisler CA. Impact of sleepiness and sleep deficiency on public health-utility of biomarkers. *J Clin Sleep Med.* 2011; 15(7(5 Suppl)): 6 – 8.
15. Gagulin I., Gafarov V., Gromova E., Panov D. Sleep disorders in population In Novosibirsk (Russia). *Journal of sleep research.* 2014; 23.S1: 258.

## References

1. Dijk DJ, von Schantz M. Timing and consolidation of human sleep, wakefulness, and performance by a symphony of oscillators. *J Biol Rhythms.* 2005; 20:279-90.
2. Saper CB, Scammell TE, Lu J. Hypothalamic regulation of sleep and circadian rhythms. *Nature.* 2005; 437:1257-63.
3. Koval'zon V.M. Genetika sna. *Rossiiskij fiziol. zhurnal im. I.M. Sechenova.* 2011; 97 (4):412-421.
4. Koval'zon V.M. *Osnovy somnologii: fiziologiya i neirohimiya cikla «bodrstvovanie-son».* Moskva, 2012.
5. Dunlap J.C. Molecular basis of circadian clocks. *Cell.* 1999; 96:271-290.
6. Koval'zon V.M., Dorohov V.B. Cikel bodrstvovanie-son i bioritmy cheloveka pri razlichnykh rezhimakh cheredovaniya svetlogo i temnogo perioda sutok. *Zdorov'e i obrazovanie v XXI v.* 2013; 15(1-4): 151-162.
7. Lee C, Etchegaray JP, Cagampang FR, Loudon AS, Reppert SM. Posttranslational mechanisms regulate the mammalian circadian clock. *Cell.* 2001; 107: 855-67.
8. Dudley CA, Erbel-Sieler C, Estill SJ, et al. Altered patterns of sleep and behavioral adaptability in NPAS2-deficient mice. *Science.* 2003; 301: 379–83.
9. Jenkins CD, Stanton BA, Niemeryk SJ, Rose RM. A scale for the estimation of sleep problems in clinical research. *J Clin Epidemiol.* 1988; 41: 313 – 321.
10. WHO MONICA psychosocial optional study. Suggested measurement instruments. – Copenhagen : World Health Organization, 1988.
11. WHO MONICA Project prepared by Kuulasmaa K. et al. Baseline population survey data book. MONICA Memo 178 A. – Helsinki, 1990.
12. SPSS: искусство обработки информации. Анализ статистических данных и восстановление скрытых закономерностей. Перевод с немецкого. Ахим Бюль, Петер Цёфель. Санкт-Петербург: ООО «DiaSoftYup», 2002.
13. Glantz S. *Biomedical statistics.* Transl. From eng. Москва: Praktika; 1998.
14. Czeisler CA. Impact of sleepiness and sleep deficiency on public health-utility of biomarkers. *J Clin Sleep Med.* 2011; 15(7(5 Suppl)): 6 – 8.
15. Gagulin I., Gafarov V., Gromova E., Panov D. Sleep disorders in population In Novosibirsk (Russia). *Journal of sleep research.* 2014; 23.S1: 258.

Статья поступила в редакцию 08.10.16

УДК: 616.055.2+616.891

**Gafarov V.V.**, Doctor of Sciences (Medicine), Professor, Head of Laboratory of Psychological and Sociological Problems of Therapeutic Diseases, Institute of Internal and Preventive Medicine, Head Interdepartmental Laboratory of Epidemiology of CVD (Novosibirsk, Russia), E-mail: valery.gafarov@gmail.com

**Gagulin I.V.**, senior researcher, Laboratory of Psychological and Sociological Problems of Therapeutic Diseases, Institute of Internal and Preventive Medicine, Interdepartmental Laboratory of Epidemiology of CVD (Novosibirsk, Russia), E-mail: gagulin@ngs.ru

**Gromova E.A.**, Doctor of Sciences (Medicine), senior researcher, Laboratory of Psychological and Sociological Problems of Therapeutic Diseases, Institute of Internal and Preventive Medicine, Interdepartmental Laboratory of Epidemiology of CVD (Novosibirsk, Russia), E-mail: Elena.a.gromova@gmail.com

**Gafarova A.V.**, Cand. of Sciences (Medicine), senior researcher, Laboratory of Psychological and Sociological Problems of Therapeutic Diseases, Institute of Internal and Preventive Medicine, Interdepartmental Laboratory of Epidemiology of CVD (Novosibirsk, Russia), E-mail: valery.gafarov@gmail.com

**Panov D.O.**, Cand. of Sciences (Medicine), senior researcher, Laboratory of Psychological and Sociological Problems of Therapeutic Diseases, Institute of Internal and Preventive Medicine, Interdepartmental Laboratory of Epidemiology of CVD (Novosibirsk, Russia), E-mail: dimitry2004@inbox.ru

**ASSOCIATION OF POLYMORPHISM RS934945 GENE PER2 WITH SLEEP DISORDERS IN THE MALE POPULATION OF NOVOSIBIRSK 25-44.** In an open study population of men of 25-44 years of age, it was found that the most common genotype of rs934945 PER2 gene was genotype G / G – 65,36%, A / G met a third of men – 30,17% and genotype A / A – 4,47%. It was found that among the men of the genotype A / A has a tendency to increase in alarming vision during sleep, compared to men of other genotypes. Moreover, that men with the genotype A / A often wake up during the night, sleep was the strongest in men with the genotype A / G and G / G. Lack of sleep (5 hours or less) is also more common in persons in the genotype, which was presented homozygous allele A.

**Key words:** PER2, genetic polymorphism, rs934945, sleep disorders.

**В.В. Гафаров**, д-р мед. наук, проф., зав. лабораторией психологических и социологических проблем терапевтических заболеваний ФГБНУ НИИ ТПМ, рук. Межведомственной лаборатории эпидемиологии ССЗ, г. Новосибирск, E-mail: valery.gafarov@gmail.com

**И.В. Гагулин**, ст. науч. сотр. лаборатории психологических и социологических проблем терапевтических заболеваний ФГБНУ НИИ ТПМ, Межведомственной лаборатории эпидемиологии ССЗ, г. Новосибирск; E-mail: gagulin@ngs.ru

**Е.А. Громова**, д-р мед. наук, вед. науч. сотр. лаборатории психологических и социологических проблем терапевтических заболеваний ФГБНУ НИИ ТПМ Межведомственной лаборатории эпидемиологии ССЗ, г. Новосибирск; E-mail: Elena.a.gromova@gmail.com

**А.В. Гафарова**, канд. мед. наук, ст. науч. сотр. лаборатории психологических и социологических проблем терапевтических заболеваний ФГБНУ НИИ ТПМ, Межведомственной лаборатории эпидемиологии ССЗ, г. Новосибирск; E-mail: valery.gafarov@gmail.com

**Д.О. Панов**, канд. мед. наук, ст. науч. сотр. лаборатории психологических и социологических проблем терапевтических заболеваний ФГБНУ НИИ ТПМ, Межведомственной лаборатории эпидемиологии ССЗ, г. Новосибирск; E-mail: dimitry2004@inbox.ru