

А.В. Крылов, Н.И. Павлова, А.А. Бочуров

СРАВНИТЕЛЬНЫЙ АНАЛИЗ ПОЛИМОРФИЗМА 5-HTTLPR ГЕНА *SLC6A4* У РУССКИХ И ЯКУТСКИХ ПОПУЛЯЦИЙ

DOI 10.25789/YMJ.2025.91.03

УДК 575.174.015.3

Полиморфизм 5-HTTLPR гена *SLC6A4* играет ключевую роль в регуляции серотонинергической передачи и может оказывать влияние на предрасположенность к тревожным и депрессивным расстройствам. В исследовании проведён сравнительный анализ распределения генотипов и аллелей данного полиморфизма у представителей русской ($n = 250$) и якутской этнических групп ($n = 260$). У якутов обнаружено достоверное преобладание S-аллели (77,7%) и гомозиготного генотипа SS (63,8%) по сравнению с русскими (44,8 и 20,8% соответственно; $p < 0,001$). Русская выборка характеризовалась более высокой частотой L-аллели и SL-генотипа. Установленные различия отражают высокую частоту S-аллели, характерную для коренных народов Сибири, и подчеркивают этническую специфику в генетических факторах психоэмоциональной регуляции.

Ключевые слова: полиморфизм 5-HTTLPR, ген *SLC6A4*, генетическое разнообразие, этнические популяции, серотонинергическая система

The 5-HTTLPR polymorphism of the *SLC6A4* gene plays a key role in the regulation of serotonergic transmission and may influence susceptibility to anxiety and depressive disorders. This study presents a comparative analysis of the distribution of genotypes and alleles of this polymorphism in representatives of the Russian ($n = 250$) and Yakut ($n = 260$) ethnic groups. A significantly higher prevalence of the S allele (77.7%) and the homozygous SS genotype (63.8%) was observed in the Yakut population compared to the Russian group (44.8% and 20.8%, respectively; $p < 0.001$). The Russian sample was characterized by a higher frequency of the L allele and the SL genotype. The identified differences reflect the high frequency of the S allele characteristic of the Indigenous peoples of Siberia and underscore the ethnic specificity of genetic factors involved in psycho-emotional regulation.

Keywords: 5-HTTLPR polymorphism, *SLC6A4* gene, genetic diversity, ethnic populations, serotonergic system

Для цитирования: Крылов А.В., Павлова Н.И., Бочуров А.А. Сравнительный анализ полиморфизма 5-HTTLPR гена *SLC6A4* у русских и якутских популяций. Якутский медицинский журнал. 2025; 91(3): 16-19. <https://doi.org/10.25789/YMJ.2025.91.03>

Введение. Депрессивные и тревожные расстройства формируют значительное бремя заболеваний в глобальных популяциях, оказывая влияние не только на отдельных лиц, но также на их семьи и общество в целом, что делает их одной из ключевых социально-экономических проблем XXI в. [11, 14]. В контексте этой проблемы современная геномика заложила основу для перехода от синдромальных диагнозов к биологически обоснованным подходам в психиатрии, открывая пути для персонализированных стратегий лечения [12]. Прогнозируется, что в ближайшее десятилетие исследования генетических основ поведенческих паттернов займут центральное место в психиатрии: углубленный анализ

взаимосвязей между геномными вариациями и нейробиологическими механизмами позволит трансформировать подходы к изучению психического здоровья и оптимизировать терапевтические стратегии при тревожно-депрессивных расстройствах [5].

Современные геномные исследования активно способствуют выявлению генетических факторов, ассоциированных с патофизиологией тревожно-депрессивных расстройств. В качестве примера можно рассмотреть полиморфизм 5-HTTLPR гена *SLC6A4*, кодирующего серотониновый транспортер. Несмотря на полигенную природу психических расстройств, изучение этого гена демонстрирует, как отдельные генетические вариации могут влиять на нейробиологические механизмы, связанные с регуляцией эмоций и стрессовой устойчивостью [3, 5]. Серотонин играет ключевую роль в регуляции настроения, эмоций и когнитивных функций. Транспортер серотонина (SERT), кодируемый геном *SLC6A4*, регулирует обратный захват нейромедиатора в синаптическую щель, влияя на длительность и интенсивность серотонинергической передачи [7]. Полиморфизм 5-HTTLPR, связанный с вариацией длины промоторной обла-

сти гена, модулирует активность SERT: короткий аллель (S) ассоциирован со сниженной экспрессией транспортера, что может повышать уязвимость к стрессу и увеличивать риск депрессивных и тревожных расстройств [13].

Мета-анализы демонстрируют этническую вариабельность распределения аллелей 5-HTTLPR. Известно, что в европеоидных популяциях чаще встречается L-аллель, тогда как в восточноазиатских группах преобладает S-аллель [15]. Эти различия могут объяснять этноспецифические паттерны ответа на антидепрессанты, такие как селективные ингибиторы обратного захвата серотонина (СИОЗС) [9]. Однако данные по коренным народам Сибири, включая якутов, остаются ограниченными, что затрудняет разработку персонализированных подходов в регионе. Изучение генетических особенностей популяций представляет собой важный аспект в области медицины и биологии, поскольку оно позволяет выявить этническую специфику предрасположенности к различным заболеваниям [6].

Настоящее исследование фокусируется на сравнении русской (европеоидной) и якутской (представителя коренных народов Сибири) популяций.

ФГБНУ «Якутский научный центр комплексных медицинских проблем», (677000, г. Якутск, ул. Ярославского, 6/3): **КРЫЛОВ Алексей Васильевич** – м.н.с., ORCID: 0009-0005-5977-5518, alexkrulovwork@gmail.com; **ПАВЛОВА Надежда Ивановна** – к.б.н., в.н.с., рук. лаборатории наследственной патологии отдела молекулярной генетики, ORCID: 0000-0001-7862-1876, solnishko_84@inbox.ru; **БОЧУРОВ Алексей Алексеевич** – м.н.с., ORCID: 0009-0008-5414-4102, binbaher@mail.ru

Якуты, обладая уникальным генетическим фондом, сформированным в условиях экстремального климата и изоляции, представляют особый интерес для изучения генетической адаптации и её связи с психическим здоровьем [4]. Работа восполняет пробел в данных по сибирским этносам и расширяет понимание роли 5-HTTLPR в контексте глобального генетического разнообразия. Предполагается, что якутская популяция будет демонстрировать аллельные частоты, сходные с восточноазиатскими группами, в отличие от русских, что отражает их филогенетическую близость к азиатским предкам. Это может иметь практическое значение для прогнозирования эффективности фармакотерапии и разработки этноспецифических рекомендаций в психиатрии.

Целью настоящего исследования было изучение различия в распределении генотипов (SS, SL, LL) и аллелей (S, L) полиморфизма 5-HTTLPR гена *SLC6A4* между этническими группами русских и якутов.

Материалы и методы исследования. Работа выполнена при получении письменного информированного согласия всех участников. Программа опроса охватывала социально-демографические параметры (включая статус здоровья, вредные привычки, семейное положение и наследственные заболевания) совместно с антропометрическими измерениями. Участники самостоятельно заполняли опросники в индивидуальном режиме во время научных экспедиций в районы Республики Саха (Якутия). Все образцы входят в коллекцию биоматериала ФГБНУ «Якутский научный центр комплексных медицинских проблем» (ЯНЦ КМП) с использованием УНУ «Геном Якутии» (рег.№USU_507512). Геномные ис-

следования и биоинформационный анализ выполнены сотрудниками лаборатории наследственной патологии ЯНЦ КМП. Выборка исследования составила 510 чел. (250 представителей русской и 260 якутской этнических групп) с подтвержденной этнической принадлежностью в трех поколениях. В анализ включены данные пациентов, давших согласие на генетические исследования в период 2018–2024 гг.

Для молекулярно-генетического анализа была проведена экстракция ДНК из цельной крови с использованием коммерческого набора для выделения ДНК "Newteryx" (Россия, г. Якутск) в соответствии с инструкциями производителя. Концентрация ДНК в каждом образце определялась на спектрофотометре Implen Nano Photometer (Германия). Анализ полиморфиз-

ма 5-HTTLPR (44-BP INS/DEL) гена *SLC6A4* проводили методом полимеразной цепной реакции (ПЦР). Амплификация области гена, содержащего полиморфный вариант, проводилась праймерами производства ООО «Люмипроб РУС», г. Москва. Реакционная смесь: праймер прямой и обратный по 1 мкл; буфер – 2,5 мкл; бетаин – 5 мкл; dNTPs – 4 мкл; Taq- полимеразы – 0,25 мкл; деионизированная вода – 10,25 мкл и ДНК – 1 мкл. Условия проведения амплификации представлены в табл. 1.

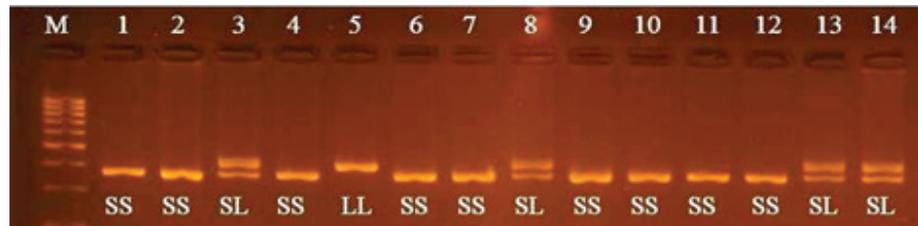
Интерпретация результатов генотипирования была выполнена на основе различных шаблонов бэндов для генотипов SS – 376 п.н.; SL – 420 п.н., 376 п.н.; LL – 420 п.н. (рисунк).

Статистический анализ полученных результатов исследования был про-

Таблица 1

Условия проведения ПЦР анализа

Ген	Последовательность праймеров	Длина ампликона п.н.	Температура отжига
<i>SLC6A4</i>	F: 5'-GGACCGCAAGGTGGGCGGGA-3' R: 5'-ATGCCAGCACCTAACCCCTAATGT-3'	SS – 376 п.н.; SL - 420 п.н., 376 п.н.; LL – 420 п.н.	62°C



Электрофореграмма продукта амплификации участка гена *SLC6A4* в 4%-ном агарозном геле: дорожки № 1, 2, 4, 6, 7, 9, 10, 11, 12 – генотип SS; 3, 8, 13 и 14 – генотип SL; 5 – генотип LL; M – маркер Step100

Таблица 2

Распределение частоты встречаемости аллелей и генотипов полиморфизма 5-HTTLPR гена *SLC6A4*

Генотипы и аллели	Русские (n = 250)				p	Якуты (n = 260)				p
	Женщины (n = 146)		Мужчины (n = 104)			Женщины (n = 69)		Мужчины (n = 191)		
	n	%	n	%		n	%	n	%	
SS	25	17,1	27	26,0	0,124	39	56,5	127	66,5	0,184
SL	69	47,3	51	49,0	0,882	18	26,1	54	28,3	0,849
LL	52	35,6	26	25,0	0,100	12	17,4	10	5,2	0,005
S	119	40,8	105	50,5	0,039	96	69,6	308	80,6	0,011
L	173	59,2	103	49,5		42	30,4	74	19,4	
X ²	0,066		0,038		-	10,17		1,722		-
p*	0,797		0,845		-	0,001		0,190		-

Примечание. p – значимость с поправкой Йейтса, X² – Хи квадрат по Харди-Вайнбергу, p* – значимость по Харди-Вайнбергу.

Таблица 3

Распределение частоты встречаемости аллелей и генотипов полиморфизма 5-HTTLPR гена *SLC6A4* с показателями отношения шансов (ОШ)

Генотипы и аллели	Русские		Якуты		ОШ (ДИ 95%)	p
	n	%	n	%		
SS	52	20,8	166	63,8	6,724 (4,523-9,997)	<0,001
SL	120	48	72	27,7	0,415 (0,287-0,599)	<0,001
LL	78	31,2	22	8,5	0,204 (0,122-0,340)	<0,001
S	224	44,8	404	77,7	4,291 (3,271-5,630)	<0,001
L	276	55,2	116	22,3	0,233 (0,178-0,306)	<0,001
Хи-квадрат	0,218		10,514		-	-
p*	0,641		0,001		-	-

Примечание. ОШ (95% ДИ) – отношение шансов с 95% доверительным интервалом, p – значимость с поправкой Йейтса, Хи квадрат – по Харди-Вайнбергу, p* – значимость по Харди-Вайнбергу.

Таблица 4

Частота встречаемости аллели S среди русских популяций в различных регионах России

Популяция (регион)	Размер выборки (n)	Частота аллели S	Источник
Русские (Вологда)	47	0,36	[7]
Русские (Москва и Краснодар)	127	0,38	[1]
Русские (Санкт-Петербург)	908	0,38	[3]
Русские (Москва и Московская область)	120	0,39	[2]
Русские (Архангельск)	33	0,41	[10]
Русские (Новосибирск)	121	0,43	[13]
Русские (Якутия)	250	0,45	Данная работа

веден с помощью программы «Office Microsoft Excel 2010». Соответствие распределения генотипов ожидаемым значениям равновесию Харди-Вайнберга и сравнение частот аллельных вариантов/генотипов проводили с использованием критерия χ^2 (хи-квадрат) методом Пирсона для таблиц сопряженности 2x2, расчетом отношения шансов (ОШ), 95% доверительный интервал (95% ДИ). Различия считались статистически значимыми при $p < 0,05$.

Результаты и обсуждение. Анализ распределения аллелей и генотипов полиморфизма 5-HTTLPR гена *SLC6A4* показал значимые различия в распределении генотипов и аллелей между группами (табл. 2). В выборке русских выявлено значимое различие ($p < 0,05$) в частоте аллелей. В обеих выборках у женщин установлена высокая встречаемость гомозиготного генотипа LL, чем у мужчин (36% против 25% и 17% против 5%). Но, возможно, что выявленные значимые различия ($p < 0,05$) в частотах генотипов и аллелей между мужчинами и женщинами у якутов связаны с меньшим количеством (в три раза) исследованных женщин.

При сравнении распределения аллелей и генотипов женщин с женщинами и мужчин с мужчинами, между выборками выявлены значимые различия ($p < 0,05$). У якутов чаще встречается генотип SS (56–66% против 17–26%) и аллель S (70–80% против 41–50,5%), у русских как у женщин, так и у мужчин, преобладают носители гетерозиготного генотипа SL (47–49% против 26–28%).

Анализ распределения аллелей и генотипов, а также расчет отношения шансов между выборками русских и якутов представлен в табл. 3. Эти различия свидетельствуют о существенном популяционном разнообразии в распределении данного полиморфизма. У якутов чаще встречается генотип SS (64 % против 21 %, OR=6,72; $p < 0,001$) и аллель S (78 % против 45 %; OR=4,29), тогда как у русских преобладают генотип SL (48% против 28%, OR=0,41; $p < 0,001$) и аллель L (55% против 22%; OR=0,23; $p < 0,001$). Полученные данные подчеркивают этническую гетерогенность в структуре полиморфизма 5-HTTLPR, что может влиять на различия в психоневрологических профилях популяций.

Согласно данным табл. 2, распределение генотипов у русских (в целом, а также отдельно у мужчин и женщин) не отклоняется от равновесия по Харди – Вайнбергу ($p^* > 0,05$). В то же время у

якутов, особенно в подгруппе женщин, наблюдается значимое отклонение, что подтверждается также в табл. 3. При этом у якутов равновесие смещено в сторону гомозиготы по короткому аллелю S (генотип SS). Особенно у женщин это смещение может быть связано с меньшей численностью выборки, что повышает чувствительность к статистическим флуктуациям.

Экологические и исторические факторы сыграли ключевую роль в формировании популяционных различий. Научные исследования показывают, что многовековое проживание популяций в специфических условиях среды определило не только их внешний облик и культурные особенности, но и морфофункциональные характеристики, включая метаболические адаптации. А.С. Гуреев и соавт. (2014) установили, что частота аллели S в африканских популяциях ниже, чем в других регионах мира [3]. Интересен факт, что частота аллели S возрастает по мере

продвижения популяций на восток Азии — как в северных, так и в южных регионах, достигая максимальных значений у японцев и якутов. Эти данные подчеркивают роль длительной адаптации к экологическим условиям, включая климат, питание и фотопериодизм, в формировании популяционно-специфических признаков. Так преобладание S-аллеля у якутов может быть связано с эволюционной адаптацией к экстремальным климатическим условиям [13]. Сниженная экспрессия серотонинового транспортера (SERT) у носителей S-аллеля теоретически повышает уровень серотонина в синаптической щели, что может способствовать устойчивости к хроническому стрессу, характерному для условий Крайнего Севера [4, 13].

Учитывая широкую территорию расселения русских — от европейской части до северо-востока Евразии, — можно ожидать значительную региональную генетическую вариабель-

ность. В связи с этим был проведен сравнительный анализ частоты встречаемости S-аллели в исследованной нами выборке русских с опубликованными в литературе данными из других регионов России (табл. 4).

Как видно из табл. 4, частота аллели S увеличивается с запада на восток: от 0,36 в Вологде до 0,45 в Якутии, что может быть связано с адаптацией к различным климатическим и экологическим условиям.

Выявленные различия в распределении генотипов 5-HTTLPR гена *SLC6A4* между русскими и якутами согласуются с популяционными особенностями распределения, ранее описанными в литературе. У якутов выявлено доминирование генотипа SS (63,8%) и S-аллели (77,7%), что соответствует высокочастотным профилям, наблюдаемым у восточноазиатских популяций, таких как японцы (до 80–85%) [3, 15]. Вместе с тем, полученные данные отражают и уникальные особенности генетической структуры коренного населения Сибири, сформированной под воздействием факторов изоляции, адаптации к экстремальному климату и демографической истории региона. Наиболее низкие значения частоты S-аллели (<25%) отмечены в африканских и афроамериканских популяциях [3], что подчеркивает выраженную этническую вариабельность данного полиморфизма. [3, 10]. Эти данные подчеркивают роль географической и этнической принадлежности в формировании генетических паттернов. Полученные в настоящем исследовании результаты согласуются с ранее полученными данными с данными A.N. Savostyanov и соавт. (2021), которые также продемонстрировали высокую частоту S-аллели у коренных народов Сибири [13].

Выявленные различия подчеркивают необходимость этноспецифического подхода в психиатрии. В недавних работах, посвященных связи полиморфизма 5-HTTLPR с эффективностью терапии, подчеркивается этническая обусловленность фармакогенетических реакций. Так, в исследовании Y.J. Jang. и соавт. (2021) установлено, что носительство SS-генотипа, распространенного среди азиатских популяций, ассоциируется со сниженной эффективностью селективных ингибиторов обратного захвата серотонина (СИОЗС), в то время как у европеоидов прогностически значимой считается L-аллель [8]. Эти выводы согласуются с результатами D. Jarčušková

и соавт. (2024), показавшими, что у пациентов словацкой популяции носители короткого аллеля (S) демонстрировали статистически значимо более низкий терапевтический ответ на лечение СИОЗС при большом депрессивном расстройстве (OR = 0,42; 95% ДИ: 0,20–0,85; $p = 0,015$) [9].

Заключение. Эти данные имеют ключевое значение для понимания этноспецифических рисков развития патологий, ассоциированных с серотонинергической системой, таких как депрессивные и тревожные расстройства. Результаты исследования могут быть использованы для оптимизации диагностики и лечения психических расстройств в мультиэтнических регионах, таких как Республика Саха (Якутия). Учет генетических особенностей популяций способствует снижению риска неэффективной терапии и побочных эффектов, что соответствует принципам персонализированной медицины. Дальнейшие работы в этом направлении позволят расширить представления о взаимодействии генетических и средовых факторов в формировании здоровья человека.

Авторы заявляют об отсутствии конфликта интересов.

Литература

1. Бутовская П.Р., Лазебный О.Е., Фехретдинова Д.И., и соавт. Выявление ассоциации полиморфизма четырех генов серотониновой системы (5-HTTL, 5-HT1A, 5-HT2A и MAOA) с чертами личности у спортсменов силовых видов спорта. Молекулярная генетика, микробиология и вирусология. 2015; № 4: 9–15.
2. Butovskaya P.R., Lazebny O.E., Fekhetdinova D.I., et al. Identification of the association of polymorphisms of four genes of the serotonin system (5-HT1A, 5-HT1A, 5-HT2A and MAOA) with personality traits in athletes of strength sports. Molecular genetics, microbiology and virology. 2015;(4):9-15.
3. Голимбет В.Е., Коровайцева Г.И., Брусов О.С., и соавт. Функциональное состояние серотонинергической системы и полиморфизм 5-HTTLPR гена переносчика серотонина у больных шизофренией. Молекулярная биология. 2010; №2:251–256.
4. Golimbet V.E., Korovaytseva G.I., Brusov O.S., et al. The functional state of the serotonergic system and the polymorphism of the 5-HTTLPR serotonin transporter gene in patients with schizophrenia. Molecular biology. 2010;(2):251–256.
5. Гуреев А.С., Ким А.А., Санина Е.Д., и др. Распределение частот *vnr* аллелей локуса 5-*httlpr* гена транспортера серотонина в населении Евразии и Африки. Экологическая генетика человека. 2014; № 3: 71–86.
6. Gureev A.S., Kim A.A., Sanina E.D., et al. Frequency distribution of *vnr* alleles of the 5-*httlpr* locus of the serotonin transporter gene in populations of Eurasia and Africa. Human ecological genetics. 2014;(3):71–86.
7. Кот Т.Л. Хронобиологическая характеристика структуры обострений и терапии депрессий в условиях северного региона. Психиатрия, психотерапия и клиническая психология. 2017; №2:216–220.
8. Kot T.L. Chronobiological characteristics of the structure of exacerbations and therapy of depression in the northern region. Psychiatry, psychotherapy and clinical psychology. 2017;(2):216–220.
9. Крылов А.В., Павлова Н.И., Бочуров А.А., и соавт. Поиск факторов, повышающих риск развития тревожных и депрессивных расстройств в якутской популяции. Якутский медицинский журнал. 2024; № 4:16–20. doi: 10.25789/YMJ.2024.88.04.
10. Krylov A.V., Pavlova N.I., Bocharov A.A., et al. Search for factors that increase the risk of developing anxiety and depressive disorders in the Yakut population. Yakut Medical Journal. 2024;(4):16-20. doi: 10.25789/YMJ.2024.88.04.
11. Крылов А.В., Павлова Н.И., Кононова С.К., и соавт. Эпигенетика распространенных нейродегенеративных заболеваний в якутской популяции. Современные проблемы науки и образования. 2023;(4):141. doi: 10.17513/spno.32745.
12. Krylov A.V., Pavlova N.I., Kononova S.K., et al. Epigenetics of common neurodegenerative diseases in the Yakut population. Modern problems of science and education. 2023;(4):141. doi: 10.17513/spno.32745.
13. Bousman CA, Stevenson JM, Ramsey LB, et al. Clinical Pharmacogenetics Implementation Consortium (CPIC) Guideline for CYP2D6, CYP2C19, CYP2B6, SLC6A4, and HTR2A Genotypes and Serotonin Reuptake Inhibitor Antidepressants. Clin Pharmacol Ther. 2023;114(1):51–68. doi: 10.1002/cpt.2903.
14. Jang YJ, Lim SW, Moon YK, Kim SY, et al. 5-HTTLPR-rs25531 and Antidepressant Treatment Outcomes in Korean Patients with Major Depression. Pharmacopsychiatry. 2021;54(6):269–278. doi: 10.1055/a-1478-4574.
15. Jarčušková D, Tkáč I, Hlaváčová N, Yaluri AS, et al. Serotonin transporter 5-HTTLPR polymorphism and escitalopram treatment response in patients with major depressive disorder. BMC Psychiatry. 2024;24(1):690. doi: 10.1186/s12888-024-06162-8.
16. Murdoch JD, Speed WC, Pakstis AJ, et al. Worldwide population variation and haplotype analysis at the serotonin transporter gene SLC6A4 and implications for association studies. Biol Psychiatry. 2013;74(12):879–89. doi: 10.1016/j.biopsych.2013.02.006.
17. Parker EL, Banfield M, Fassnacht DB, Hatfield T, et al. Contemporary treatment of anxiety in primary care: a systematic review and meta-analysis of outcomes in countries with universal healthcare. BMC Fam Pract. 2021;22(1):92. doi: 10.1186/s12875-021-01445-5.
18. Rees E, Owen MJ. Translating insights from neuropsychiatric genetics and genomics for precision psychiatry. Genome Med. 2020;12(1):43. doi: 10.1186/s13073-020-00734-5.
19. Savostyanov AN, Bazovkina DV, Lashin SA, et al. Comprehensive analysis of the 5-HTTLPR allelic polymorphism effect on behavioral and neurophysiological indicators of executive control in people from different ethnic groups in Siberia. Zhurnal Genet Selektii. 2021;25(5):593–602. doi: 10.18699/VJ21.066.
20. Sowa-Kućma M, Stachowicz K. Special Issue: Molecular Research on Depression. Int J Mol Sci. 2025;26(2):643. doi: 10.3390/ijms26020643.
21. Stein K, Maruf AA, Müller DJ, Bishop JR, et al. Serotonin Transporter Genetic Variation and Antidepressant Response and Tolerability: A Systematic Review and Meta-Analysis. J Pers Med. 2021;11(12):1334. doi: 10.3390/jpm11121334.