

А.В. Крылов, Н.И. Павлова, А.А. Бочуров, Т.Я. Николаева,  
С.К. Кононова, С.А. Федорова

DOI 10.25789/YMJ.2024.88.04

УДК 575

## ПОИСК ФАКТОРОВ, ПОВЫШАЮЩИХ РИСК РАЗВИТИЯ ТРЕВОЖНЫХ И ДЕПРЕССИВНЫХ РАССТРОЙСТВ В ЯКУТСКОЙ ПОПУЛЯЦИИ

Исследование посвящено изучению факторов, повышающих риск развития тревожных и депрессивных расстройств в популяции якутов. Анализ показателей тревожности и депрессии по шкале HADS (Hospital Anxiety and Depression Scale) проведен в выборке мужчин и женщин без неврологических и психических заболеваний. Установлено, что показатели HADS статистически значимо выше у женщин в сравнении с мужчинами, повышены в группах респондентов в возрасте более 25 лет, в группах лиц с инвалидностью, у женатых/замужних. Был осуществлен анализ частот распределения аллелей (S и L) и генотипов (SS, SL, LL) полиморфизма 5-HTTLPR гена *SLC6A4*. Результаты показали высокую степень сходства с популяциями Восточной Азии (японцы, китайцы, корейцы) и значительные расхождения с европеоидными группами. Проведен поиск ассоциаций частот аллелей S и L в группах с различными показателями тревожности и депрессии по HADS. Выявлена статистически значимая связь аллеля L с субклинической тревогой без депрессии.

**Ключевые слова:** 5-HTTLPR, депрессия, тревожность, переносчик серотонина, психогенетика

The survey is devoted to the study of factors increasing the risk of developing anxiety and depressive disorders in the Yakut population. An analysis of anxiety and depression indicators according to the HADS (Hospital Anxiety and Depression Scale) was conducted in a sample of 150 men and 183 women without neurological and mental diseases. It was found that HADS indicators are significantly higher in women compared to men, increased in groups of respondents over 25 years old, in groups of people with disabilities, in married people compared to single people. An analysis of the distribution frequencies of alleles (S and L) and genotypes (SS, SL, LL) of the 5-HTTLPR polymorphism of the *SLC6A4* gene was carried out. The results showed a high degree of similarity with the populations of East Asia (Japanese, Chinese, Korean) and significant discrepancies with Caucasian groups. A search for associations of the S and L allele frequencies was conducted in groups with different indicators of anxiety and depression according to the HADS. A statistically significant association of the L allele with subclinical anxiety without depression was revealed.

**Keywords:** 5-HTTLPR, depression, anxiety, serotonin transporter, psychogenetics.

**Введение.** Тревожные и депрессивные расстройства являются одними из наиболее распространенных заболеваний во всем мире, имеющих негативное влияние на качество жизни и уровень общественного здоровья [1]. Тревожные расстройства регламентированы в международном класси-

фикаторе болезней 10-го пересмотра (МКБ-10) под шифром F41, а депрессивные расстройства классифицируются в нескольких шифрах: F06.3, F31, F32, F33, F34 [10; 13]. Хотя тревожное расстройство и депрессия считаются двумя различными заболеваниями, тревожная депрессия (депрессия и сопутствующая ей тревожность) является относительно распространенным синдромом [8, 11]. Сопутствующие депрессия и тревожное расстройство встречаются у 25% пациентов общей практики. Около 85% пациентов с депрессией испытывают значительную тревожность, а 90% пациентов с тревожным расстройством страдают депрессией, поэтому симптомы могут казаться неопределенными и неспецифическими [11]. Эти психические состояния со сложным патогенным механизмом во многих исследованиях связывают с нарушением уровня серотонина, а его транспортер, кодируемый геном *SLC6A4*, играет ключевую роль в регулировании активности серотонинергической системы [1, 16, 20]. Предполагается, что в ближайшие годы изучение генов, влияющих на поведение, станет ключевым в психиатрии: анализ связей между генами и поведением на

психическом уровне кардинально изменит исследования, связанные с психологическим состоянием личности и, соответственно, лечение тревожных и депрессивных расстройств [4, 13].

Обширные данные ранних исследований функционирования серотонинергической системы, особенно полиморфизмов гена переносчика серотонина (*SLC6A4*), свидетельствуют о их связи с различными психическими расстройствами [1, 16, 18]. Некоторые исследования последних лет показывают, что ген *SLC6A4* играет роль в развитии депрессии [14]. В частности, функциональный полиморфизм 5-HTTLPR (44-BP INS/DEL; rs774676466), являющийся инсерцией/делецией 44 пар оснований в области промотора гена *SLC6A4*, имеет два варианта: короткий аллель S и длинный аллель L, из них S приводит к более низкой транскрипции гена и предположительно связан с депрессивными и тревожными расстройствами [1]. Первые исследования указали на то, что носители короткой версии (S) аллеля 5-HTTLPR подвержены большему риску возникновения депрессивных и тревожных расстройств, особенно при наличии стрессовых событий в жизни

ФГБНУ «Якутский научный центр комплексных медицинских проблем»: **КРЫЛОВ Алексей Васильевич** – м.н.с., alexkrulovwork@gmail.com, ORCID 0009-0005-5977-5518, **ПАВЛОВА Надежда Ивановна** – к.б.н., в.н.с.–руковод. лаб., solnishko\_84@inbox.ru, ORCID 0000-0001-7862-1876, **БОЧУРОВ Алексей Алексеевич** – м.н.с., binbaher@mail.ru, ORCID 0009-0008-5414-4102, **КОНОНОВА Сардана Кононовна** – к.б.н., гл.н.с.–руковод. отдела, konsard@rambler.ru, ORCID 0000-0002-2143-0021.

**НИКОЛАЕВА Татьяна Яковлевна** – д.м.н., зав. кафедрой ФГАОУ ВО «Северо-Восточный федеральный университет им. М.К. Аммосова»; **ФЕДОРОВА Сардана Аркадьевна** – д.б.н., гл.н.с.–руковод. отдела ФГАОУ ВО «Северо-Восточный федеральный университет им. М.К. Аммосова», с.н.с. Федерального государственного бюджетного научного учреждения «Якутский научный центр комплексных медицинских проблем», sargaanafedorova@mail.ru.

[16]. Эта связь объясняется тем, что пониженная экспрессия белка, отвечающего за транспортировку серотонина в нейронах, приводит к нарушению функционирования серотонинергической системы мозга, что, в свою очередь, увеличивает подверженность негативным воздействиям стресса [17]. Однако результаты метаанализа не смогли подтвердить эту связь [24]. Доказательства, подтверждающие связь полиморфизма 5-HTTLPR гена *SLC6A4* с аффективными расстройствами, в настоящее время представляются недостаточными [22].

**Целью** данной работы является поиск факторов, повышающих риск развития тревожных и депрессивных расстройств и вклада генетического полиморфизма 5-HTTLPR гена *SLC6A4* в их развитие в популяции якутов.

**Материалы и методы.** В общей сложности 333 участника (150 мужчин и 183 женщины) были протестированы на психоэмоциональное состояние с помощью «Госпитальной шкалы тревоги и депрессии» (HADS). Исследование проводилось с письменного согласия участников. Анкетные данные включали социально-демографические вопросы (состояние здоровья, курение, употребление алкоголя, семейное положение и генетические заболевания) и антропометрические данные. Шкала составлена из 14 утверждений, и включает две части: тревога (I часть) и депрессия (II часть). Каждому утверждению соответствуют 4 варианта ответа. Каждый испытуемый заполнял анкету индивидуально и самостоятельно. Интерпретация результатов проводилась отдельно без участия испытуемых.

Набор материала и заполнение анкетных данных был произведен во время экспедиционных выездов в районы Республики Саха (Якутия). Все образцы входят в коллекцию биоматериала ЯНЦ КМП с использованием УНУ «Геном Якутии» (рег.№УСУ\_507512). Генетическое исследование и биоинформационная обработка данных проведены в лаборатории наследственной патологии отдела молекулярной генетики Якутского научного центра комплексных медицинских проблем (ЯНЦ КМП). Всего протестировано 155 чел. якутской национальности, из них 33 мужчин и 122 женщины. Этническая принадлежность участников учитывалась до третьего поколения. В исследование включены пациенты, подписавшие информированное согласие на проведение генетических исследований с января по декабрь 2023 г.

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 полиморфизма 5-HTTLPR (44-BP INS/DEL) гена *SLC6A4* проводили методом полимеразной цепной реакции (ПЦР).

Аmplификация 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-полимераза – 0,25 мкл; деионизированная вода – 10,25 мкл и ДНК – 1 мкл. Условия проведения амплификации представлены в табл. 1.

личия считались статистически значимыми при  $p < 0,05$ .

**Результаты и обсуждение.** При оценке показателей госпитальной шкалы тревоги и депрессии (HADS) респондентов разделили на группы по половому признаку, возрастным группам, семейному положению и наличию инвалидности. При сопоставлении групп по полу установлены статистически значимые различия между ними как по уровню тревожности, так и по депрессии ( $p < 0,001$ ). Так, в группе женщин тревожные расстройства встречаются в 3 раза чаще, чем в группе мужчин (ОШ=3,044; ДИ 95% 1,890-4,903), а депрессия - более чем в 2,5 раза (ОШ=2,748; ДИ 95% 1,713-4,409) (табл. 2).

Для произведения дальнейших расчетов респондентов разделили по возрастным группам, основываясь на двух типах периодизации развития человека (Петровский А.В.; Эриксон

Таблица 1

Условия проведения ПЦР анализа

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

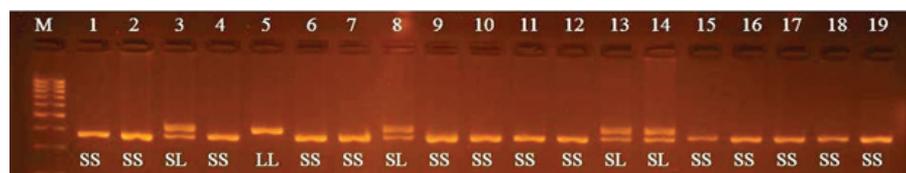
Интерпретация результатов генотипирования была выполнена на основе различных шаблонов бэндов для генотипов SS – 376 п.н.; SL – 420 п.н., 376 п.н.; LL – 420 п.н. (рисунок).

Статистический анализ полученных результатов исследования был проведен 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  $\chi^2$  (хи-квадрат) методом Пирсона для таблиц сопряженности 2x2, расчетом отношения шансов (ОШ), 95% доверительный интервал (95% ДИ). Раз-

Э.Х.): ранняя молодость – 18-25 лет; молодой возраст – 26-35 лет; средний возраст – 36-50 лет; пожилой возраст – 51-65 лет; старческий возраст – 66 и более лет.

При сравнении возрастных групп установлено статистически значимое различие ( $p < 0,05$ ) между группами ранней молодости и молодости: после 25 лет увеличивается и тревожность (ОШ=2,893; ДИ 95% 1,013-8,267) и депрессия (ОШ=3,1; ДИ 95% 1,01-9,516). Между группами старше 25 лет (26-35, 36-50, 61-65, свыше 66 лет) статистически значимых различий по показателям HADS не обнаружено.

Также выявлена статистически значимая связь показателей тревож-



Электрофореграмма продукта амплификации участка гена *SLC6A4* в 4%-ном агарозном геле: дорожки № 1, 2, 4, 6, 7, 9, 10, 11, 12, 15, 16, 17, 18, 19 – генотип SS; 3, 8, 13 и 14 – генотип SL; 5 – генотип LL; М – маркер Step100; п.н. – пар нуклеотидов

ности и депрессии с инвалидизацией ( $p < 0,001$ ). Респонденты с наличием инвалидности тревожнее (ОШ=2,038; ДИ 95% 1,062-3,911) и депрессивнее (ОШ=3,082; ДИ 95% 1,661-5,718) по сравнению с неинвалидизированными.

Анализ семейного положения показал, что в группе женатые/замужние респонденты почти в 3 раза более подвержены тревожному ( $p < 0,001$ ) и депрессивному расстройству ( $p < 0,001$ ) по сравнению с лицами, не состоящими в браке (табл. 2).

В табл. 3 представлено распределение частот аллелей (S и L) и генотипов (SS, SL и LL) полиморфизма 5-HTTLPR гена *SLC6A4* в общей выборке якутов в сравнении с другими популяциями. Сравнение полученных частот аллелей и генотипов якутов с другими популяциями мира показало наибольшее сходство с восточноазиатскими популяциями (японскими, китайскими и корейскими) и значительные различия с европеоидными популяциями [2]. Ранее в исследовании А.Н. Савостьяно-

ва с соавт. (2021) была выявлена статистически значимо высокая частота аллеля S полиморфизма 5-HTTLPR в выборке из 79 коренных жителей Якутии (63 якута, 12 эвенков, 4 юкагира) по сравнению с европеоидами [10], что соответствует нашим данным.

Как было показано в работе этих авторов [10], у носителей SS наблюдаются повышенная степень тревожности и более высокая способность к регуляции поведения в условиях эксперимента парадигма стоп-сигнала (ПСС).

Таблица 2

Показатели госпитальной шкалы тревожности и депрессии (HADS)

	Тревожность (HADS-A)				Депрессия (HADS-D)			
	n	Норма	Субклиническая тревога	Клиническая тревога	n	Норма	Субклиническая депрессия	Клиническая депрессия
По гендерной принадлежности								
Мужчины	150	76,7	14,7	8,7	152	75,7	13,2	11,2
Женщины	183	51,9	29,5	18,6	179	53,1	28,5	18,4
ОШ	<b>3,044 (1,890-4,903)</b>				<b>2,748 (1,713-4,409)</b>			
p	<b>&lt;0,001</b>				<b>&lt;0,001</b>			
По возрастным периодам								
до 25 лет	108	86,1	12,0	1,9	105	88,6	8,6	2,9
От 26 до 35	22	68,2	18,2	13,6	21	71,4	14,3	14,3
ОШ	<b>2,893 (1,013-8,267)</b>				<b>3,1 (1,01-9,516)</b>			
p	<b>0,04</b>				<b>0,03</b>			
От 26 до 35	22	68,2	18,2	13,6	21	71,4	14,3	14,3
От 36 до 50	42	54,8	23,8	21,4	39	59,0	20,5	20,5
ОШ	1,770 (0,599-5,231)				1,739 (0,555-5,447)			
p	0,442				0,501			
От 26 до 35	42	54,8	23,8	21,4	39	59,0	20,5	20,5
От 51 до 65	98	54,1	26,5	19,4	101	52,5	30,7	16,8
ОШ	1,028 (0,497-2,124)				1,488 (0,688-3,216)			
p	0,912				0,616			
От 51 до 65	98	54,1	26,5	19,4	101	52,5	30,7	16,8
Свыше 66	63	41,3	36,5	22,2	65	40,0	30,8	29,2
ОШ	1,676 (0,884-3,178)				1,656 (0,881-3,114)			
p	0,155				0,159			
По инвалидизации								
Инвалидность	42	47,6	26,2	26,2	50	40,0	30,0	30,0
Без инвалидности	291	64,9	22,7	12,4	281	67,3	19,9	12,8
ОШ	<b>2,038 (1,062-3,911)</b>				<b>3,082 (1,661-5,718)</b>			
p	<b>0,046</b>				<b>&lt;0,001</b>			
По семейному положению								
Женатые/Замужние	132	55,3	27,3	17,4	134	54,5	26,9	18,7
Разведены	12	33,3	33,3	33,3	9	44,4	33,3	22,2
ОШ	2,475 (0,710-8,623)				1,496 (0,385-5,817)			
p	0,247				0,812			
Женатые/Замужние	132	55,3	27,3	17,4	134	54,5	26,9	18,7
Вдовы/Вдовцы	33	39,4	30,3	30,3	30	43,3	33,3	23,3
ОШ	1,904 (0,874-4,144)				1,565 (0,704-3,477)			
p	0,150				0,367			
Женатые/Замужние	132	55,3	27,3	17,4	134	54,5	26,9	18,7
Не состоящие в браке	140	77,9	15,7	6,4	142	76,8	14,1	9,2
ОШ	<b>0,352 (0,208-0,596)</b>				<b>0,362 (0,216-0,608)</b>			
p	<b>&lt;0,001</b>				<b>&lt;0,001</b>			

Таблица 3

Частоты генотипов и аллелей полиморфизма 5-HTTLPR гена *SLC6A4* в популяциях

Популяции	n	LL	SL	SS	L	S	Ссылка
Якуты	158	5,7 (9)	32,3 (51)	62,0 (98)	21,8	78,2	Данное исследование
Японцы	101	3,7 (4)	31,4 (31)	65,7 (66)	19,3	80,7	[7]
Японцы (Тоттори)	501	3,19 (16)	31,73 (159)	65,06 (326)	19,1	80,9	[5]
Китайцы (Пекин)	558	6,09 (34)	36,02 (201)	57,88 (323)	24,1	75,9	[6]
Китайцы (Шанхай)	587	6,30 (37)	41,39 (243)	52,29 (307)	27,0	73,0	[20]
Корейцы	183	4,37 (8)	34,42 (63)	61,20 (112)	21,6	78,4	[25]
Тайвань	192	10,93 (21)	36,97 (71)	52,08 (100)	29,4	70,6	[22]
Тайцы	187	9,09 (17)	36,89 (69)	54,01 (101)	27,5	72,5	[16]
Русские (СПб.)	908	38,10 (346)	46,69 (424)	15,19 (138)	61,5	38,5	[3]
	60	21,21 (14)	37,87 (25)	40,90 (27)	61,5	38,5	
Белорусы	39	46,15 (18)	41,02 (16)	12,82 (5)	66,7	33,3	
Чуваши	372	24,46 (91)	51,61 (192)	23,92 (89)	50,3	49,7	
Кабардинцы	289	26,64 (77)	44,63 (129)	28,71 (83)	49,0	51,0	
Татары	142	26,05 (37)	51,40 (73)	22,53 (32)	51,8	48,2	

По словам исследователей, носители генотипа SS успешнее адаптируются к климатическим условиям повышенного риска, чем носители генотипов LL и LS. Авторы предполагают, что тревожность может выступать в качестве адаптивного фактора в экстремальных климатических условиях в сочетании с повышенным риском для жизни, и что у здоровых людей с генотипом SS снижение активности нейронов 5-ОНТ может быть связано с усилением контроля активации, а не с ухудшением тормозного контроля.

В нашей работе при сравнении частот аллелей полиморфизма 5-HTTLPR гена *SLC6A4* между группами с тревожными расстройствами и нормой (табл. 4) и между группами с депрессивными расстройствами и нормой (табл. 5) не было выявлено статистически значимых различий. Во всех сравниваемых группах преобладал аллель

Таблица 4

Частоты генотипов и аллелей полиморфизма 5-HTTLPR гена переносчика серотонина *SLC6A4* в группах лиц с тревожными расстройствами

Шкала	n	LL	SL	SS	L	S	ОШ (ДИ 95%)	p
Норма	69	4,3	27,5	68,1	18,1	81,9	0,565 (0,282-1,134)	0,152
Субклиническая тревога с субклинической и клинической депрессией	32	9,4	37,5	53,1	28,1	71,9		
Норма	69	4,3	27,5	68,1	18,1	81,9	0,811 (0,375-1,755)	0,741
Клиническая тревога с субклинической и клинической депрессией	28	3,6	35,7	60,7	21,4	78,6		
Субклиническая тревога с субклинической и клинической депрессией	32	9,4	37,5	53,1	28,1	71,9	1,435 (0,620-3,321)	0,526
Клиническая тревога с субклинической и клинической депрессией	28	3,6	35,7	60,7	21,4	78,6		
Норма	69	4,3	27,5	68,1	18,1	81,9	<b>0,391 (0,175-0,877)</b>	<b>0,036</b>
Субклиническая тревога, депрессия-норма	101	11,1	50,0	38,9	36,1	63,9		
Норма	69	4,3	27,5	68,1	18,1	81,9	0,885 (0,272-2,875)	0,916
Клиническая тревога, депрессия-норма	97	0	40	60	20	80		

Таблица 5

Частоты генотипов и аллелей полиморфизма 5-HTTLPR гена переносчика серотонина *SLC6A4* в группах лиц с депрессивными расстройствами

Шкала	n	LL	SL	SS	L	S	ОШ (ДИ 95%)	p
Норма	69	4,3	27,5	68,1	18,1	81,9	1,011 (0,491-2,083)	0,878
Субклиническая депрессия с субклинической и клинической тревогой	39	5,1	25,6	69,2	17,9	82,1		
Норма	69	4,3	27,5	68,1	18,1	81,9	0,562 (0,259-1,218)	0,207
Клиническая депрессия с субклинической и клинической тревогой	23	8,7	39,1	52,2	28,3	71,7		
Субклиническая депрессия с субклинической и клинической тревогой	39	5,1	25,6	69,2	17,9	82,1	0,555 (0,234-1,317)	0,263
Клиническая депрессия с субклинической и клинической тревогой	23	8,7	39,1	52,2	28,3	71,7		
Норма	69	4,3	27,5	68,1	18,1	81,9	0,752 (0,329-1,721)	0,648
Субклиническая депрессия, тревожность-норма	108	4,5	36,4	59,1	22,7	77,3		
Норма	69	4,3	27,5	68,1	18,1	81,9	0,664 (0,198-2,230)	0,742
Клиническая депрессия, тревожность-норма	92	12,5	25	62,5	25	75		

С. Единственным исключением было то, что в группе «субклиническая тревога, депрессия в пределах нормы» в 2,5 раза чаще встречались носители аллеля L, чем в группе с нормальными показателями HADS (табл. 4). Полученные нами данные не соответствуют результатам работ А.Н. Савостьянова с соавт. [10], что может объясняться различиями в способах оценки личностной тревожности (шкала тревоги Спилбергера вместо HADS).

**Заключение.** Таким образом, установлено, что факторами, повышающими риск тревожности и депрессии в якутской популяции, являются женский пол, возраст более 25 лет, инвалидность и статус женатых/замужних. Выявлена ассоциация аллеля L полиморфизма 5-HTTLPR гена *SLC6A4* с субклинической тревогой без депрессии. В дальнейшем для уточнения полученных результатов требуется генотипирование респондентов с установленными психическими расстройствами. Эти данные подчеркивают важность комплексного подхода к оценке факторов, влияющих на психическое здоровье.

## Литература

1. Исследование полиморфизма 5-HTTLPR гена транспортера серотонина (обзор литературы) / Е.А. Прошина, А.В. Бочаров, А.Н. Савостьянов, Г.Г. Князев // Журнал высшей нервной деятельности им. И.П. Павлова. 2021. № 6. С. 803-819
2. Проект Ensembl геном [Электронный ресурс] (дата обращения 31.08.2024). Ensembl Genomes [Electronic resource] (access date 31/08/2024) [https://www.ensembl.org/Homo\\_sapiens/Variation/Population?db=core;ph=72542;r=17:30236767-30237841;v=rs774676466;vdb=variation;vf=964026571](https://www.ensembl.org/Homo_sapiens/Variation/Population?db=core;ph=72542;r=17:30236767-30237841;v=rs774676466;vdb=variation;vf=964026571)
3. Распределение частот vntr аллелей локуса 5-httlpr гена транспортера серотонина в населении Евразии и Африки / А.С. Гуреев, А.А. Ким, Е.Д. Санина, В.И. Ширманов // Экологическая генетика человека. 2014. № 3. С. 71-86
4. Российское общество психиатров. Глава №12. Классификация психических расстройств: генетический вклад [Электронный ресурс] (Дата обращения 25.08.24). Russian Society of Psychiatrists. Chapter No. 12. Classification of mental disorders: genetic contribution [Electronic resource] (access date 25/08/24) <https://psychiatr.ru/education/slide/418>
5. Murakami F, Shimomura T, Kotani K, Ikawa S, et al. Anxiety traits associated with a polymorphism in the serotonin transporter gene regulatory region in the Japanese. *J Hum Genet.* 1999; 44 (1): 15-7. DOI: 10.1007/s100380050098
6. Li J, Wang Y, Zhou R, Zhang H, Yang L, et al. Association between polymorphisms in serotonin transporter gene and attention deficit hyperactivity disorder in Chinese Han subjects. *Am J Med Genet B Neuropsychiatr Genet.* 2007; 144 (1): 14-9. DOI: 10.1002/ajmg.b.30373
7. Katsuragi S, Kunugi H, Sano A, Tsutsumi T, et al. Association between serotonin transporter gene polymorphism and anxiety-related traits. *Biol Psychiatry.* 1999; 45 (3): 368-70. DOI: 10.1016/s0006-3223(98)00090-0
8. Choi KW, Kim YK, Jeon HJ. Comorbid Anxiety and Depression: Clinical and Conceptual Consideration and Transdiagnostic Treatment. *Adv Exp Med Biol.* 2020; 1191: 219-235. DOI: 10.1007/978-981-32-9705-0\_14
9. Bandelow B. Comparison of the DSM-5 and ICD-10: panic and other anxiety disorders. *CNS Spectr.* 2017; 22 ( 5.): 404-406. DOI: 10.1017/S1092852917000116
10. 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 Selektcii.* 2021; 25 (5): 593-602. DOI: 10.18699/VJ21.066
11. Tiller JW. Depression and anxiety. *Med J.* 2013; 16 (199): 28-31. DOI: 10.5694/mja12.10628
12. Waghorn G, Chant D, et al. Disability, employment and work performance among people with ICD-10 anxiety disorders. *Aust N Z J Psychiatry.* 2005; 39 (2): 55-66. DOI: 10.1080/j.1440-1614.2005.01510.x
13. Plomin R, Crabbe J. *DNA. Psychol Bull.* 2000; 126 (6): 806-828. DOI: 10.1037/0033-2909.126.6.806
14. Duan Z, Lu J. DNA Methyltransferases in Depression: An Update. *Front Psychiatry.* 2020; 3 (11): 538683. DOI: 10.3389/fpsy.2020.538683
15. Tewin T, Thapanut S, Sarawat S. Influence of demographic factors and serotonin transporter-linked polymorphic region (5-HTTLPR) variants on major depression in a northeastern Thai population. *Asian Biomedicine.* 2010; 6 (4): 893-899. DOI: <https://doi.org/10.2478/adm-2010-0117>
16. Caspi A, Sugden K, Moffitt TE, Taylor A, et al. Influence of life stress on depression: moderation by a polymorphism in the 5-HTT gene. *Science.* 2003; 301: 5631. P. 386-9. DOI: 10.1126/science.1083968
17. Monroe SM, Harkness KL. Major Depression and Its Recurrences: Life Course Matters. *Annu Rev Clin Psychol.* 2022; 9 (18): 329-357. DOI: 10.1146/annurev-clinpsy-072220-021440
18. Calabro M, Mandelli L, et al. Psychiatric disorders and SLC6A4 gene variants: possible effects on alcohol dependence and alzheimer's disease. *Mol Biol Rep.* 2020; 47: 191-200. DOI: 10.1007/s11033-019-05119-5
19. Relationship between suicidal behavior of psychotic inpatients and serotonin transporter gene in Han Chinese / Shen Y., Li H., Gu N., Tan Z., [et al.] // *Neurosci Lett.* 2004. № 30. Vol. 372. P. 94-8. DOI: 10.1016/j.neulet.2004.09.018
20. Licht CL, Mortensen EL, et al. Serotonin transporter gene (SLC6A4) variation and sensory processing sensitivity-Comparison with other anxiety-related temperamental dimensions. *Mol Genet Genomic Med.* 2020; 8 (8): 1352. DOI: 10.1002/mgg3.1352
21. Tsai SJ, Hong CJ, Cheng CY. Serotonin transporter genetic polymorphisms and harm avoidance in the Chinese. *Psychiatr Genet.* 2002; 12 (3): 165-8. DOI: 10.1097/00041444-200209000-00008
22. Stein K, Maruf AA, et al. Serotonin Transporter Genetic Variation and Antidepressant Response and Tolerability: A Systematic Review and Meta-Analysis. *J. Pers. Med.* 2021; 11: 1334. DOI: <https://doi.org/10.3390/jpm11121334>
23. Kim SJ, Kang JI, Namkoong K, Song DH. The effects of serotonin transporter promoter and monoamine oxidase A gene polymorphisms on trait emotional intelligence. *Neuropsychobiology.* 2011; 64 (4): 224-30. DOI: 10.1159/000327705
24. Minelli A, Bonvicini C, Scassellati C, et al. The influence of psychiatric screening in healthy populations selection: a new study and meta-analysis of functional 5-HTTLPR and rs25531 polymorphisms and anxiety-related personality traits. *BMC Psychiatry.* 2011; 11: 50. DOI: <https://doi.org/10.1186/1471-244X-11-50>