https://doi.org/10.17116/jnevro20171174228-33

Ассоциации хронотипа, аварийности и полиморфизмов генов, связанных с биологическими часами и дофаминергической системой

А.О. ТАРАНОВ[1], А.Н. ПУЧКОВА[1, 2]*, П.А. СЛОМИНСКИЙ[3], Т.В. ТУПИЦЫНА[3], В.В. ДЕМЕНТИЕНКО[4], В.Б. ДОРОХОВ[1]

[1]ФГБУН «Институт высшей нервной деятельности и нейрофизиологии» РАН, Москва, Россия; [2]ФГБОУ ВО «Государственный институт русского языка им. А.С. Пушкина», Москва, Россия; [3]ФГБУН «Институт молекулярной генетики» РАН, Москва, Россия; [4]ФГБУН «Институт радиотехники и электроники им. В.А. Котельникова» РАН, Москва, Россия

Цель исследования. Изучение ассоциаций между однонуклеотидными полиморфизмами (ОНП) генов *RORA* (rs1159814), *CLOCK* (rs12649507), *PER3* (rs2640909), *NPSR1* (rs324981), *NPAS2* (rs4851377), *DRD3* (rs6280), *SLC6A3* (rs6347), *DBH* (rs1611125), параметрами хронотипа и статистики дорожно-транспортных происшествий (ДТП) водителей. **Материал и методы.** В исследование включили 303 водителей подмосковных междугородных автобусов, работающих по скользящему графику. Был проведен анализ связи результатов генотипирования по ОНП, Мюнхенского опросника хронотипа, сокращенного опросника для самооценки индивидуальных особенностей цикла сон—бодрствование (SWPAQ), данных о ДТП по официальной статистике. **Результаты и заключение.** В выборке преобладал смешанный хронотип, склонный поздно ложиться и способный рано вставать, наблюдался ярко выраженный сдвиг между режимами сна в будние и выходные дни. Для ОНП гена *PER3* обнаружены ассоциации с параметрами утренней активности. ОНП гена *CLOCK* связан со сдвигом режима и риском стать виновником ДТП, минорные аллели ОНП генов *NPSR1* и *SLC6A3* — с более поздним хронотипом и повышенным риском ДТП. Высказано предположение, что эти полиморфизмы могут быть одним из генетических факторов, связывающих хронотип и работоспособность.

Ключевые слова: *хронотип, водители, аварийность, однонуклеотидные полиморфизмы, биологические часы.*

Associations between chronotype, road accidents and polymorphisms in genes linked with biological clock and dopaminergic system

A.O. TARANOV, A.N. PUCHKOVA, P.A. SLOMINSKY, T.V. TUPITSYNA, V.V. DEMENTIYENKO, V.B. DOROKHOV

Institute of Higher Nervous Activity and Neurophysiology of Russian Academy of Sciences, Moscow, Russia; Pushkin State Russian Language Institute, Moscow, Russia; Institute of Molecular Genetics of Russian Academy of Sciences, Moscow, Russia; Kotel'nikov Institute of Radio Engineering and Electronics of Russian Academy of Sciences, Moscow, Russia

Public transport driving is a highly demanding activity requiring high skills and responsibility. Shift work, problems with regular sleep schedule negatively impact psychomotor reactions, cognitive functions and ability to react appropriately to the changing environment. For professional drivers all these factors may lead to the increased risk of a road accident. Individual differences in chronotype, cognitive and emotional control are partially genetically determined. **Objective.** Our study aimed to investigate the possible associations between chronotype parameters, traffic accident history and single nucleotide polymorphisms (SNPs) in a number of genes: RORA (rs1159814), CLOCK (rs12649507), PER3 (rs2640909), NPSR1 (rs324981), NPAS2 (rs4851377), DRD3 (rs6280), SLC6A3 (rs6347), DBH (rs1611125). **Methods.** We have studied 303 professional bus drivers working on rolling shifts in the Moscow region who had a recorded history of road accidents. The studied group was genotyped on selected SNPs and has filled out two chronotype questionnaires: MCTQ and shortened SWPAQ (Putilov A.A, 2014). **Results.** A mixed chronotype with high levels of morning and evening alertness prevailed in the group. A prominent social jetlag caused by shift work was found. For SNP in PER3 gene there was an association with morning activation. SNP in CLOCK gene was associated with social jetlag and the risk to cause a crash. Minor alleles of SNPs in NPSR1and SLC6A3 correlated with later chronotype and increased risk of a road accident. We suppose that these polymorphisms may be amongst the genetic factors connecting chronotype and road accident risk.

Keywords: *chronotype, drivers, road accident risk, road safety, single nucleotide polymorphisms, biological clock.*

Поведение и физиология человека находятся под контролем околосуточного — циркадного ритма. Этот ритм имеет эндогенную природу, и ключевую роль в его генерации играет супрахиазматическое ядро гипоталамуса, в клетках которого работает молекулярный комплекс биологических часов, образующих систему регуляторных циклов и задающих основной период осцилляций. В отсутствие

© Коллектив авторов, 2017

*e-mail: puchkovaan@gmail.com

внешних сигналов период осцилляций не составляет ровно 24 ч. Важным фактором точной настройки является свет. У человека яркий свет утром вызывает сдвиг биологических часов на более раннее время, а вечером — на более позднее [1].

Ритм сна и бодрствования находится под влиянием двух взаимодействующих процессов — гомеостатического процесса S и циркадного процесса C. Гомеостатический процесс отражает накопление давления сна в течение периода бодрствования и его снижение во сне. Циркадный — регулирует обусловленное работой биологических часов колебание сонливости в течение суток. Суммарное действие этих процессов объясняет динамику уровня бодрствования и готовности уснуть при различных режимах активности [2, 3].

Циркадная ритмичность и связанный с ней предпочтительный ритм сна и бодрствования имеют индивидуальные особенности, которые описывают в рамках хронотипа. Наиболее распространено деление на три основных типа: ранний («жаворонки»), поздний («совы») и промежуточный. Ранний тип раньше просыпается и ложится спать, пик его активности и производительности приходится на более раннее время суток. Поздний тип, напротив, имеет ритмы, сдвинутые к более позднему времени суток. По данным популяционных исследований, около 40% взрослого населения можно отнести к крайним хронотипам [4]. Существуют и расширенные подходы к хронотипам, выделяющие больше независимых факторов, например независимые степени утренней и вечерней активации, общую потребность во сне [5].

Сонливость за рулем — один из важнейших факторов риска совершения дорожно-транспортного происшествия (ДТП) или создания аварийно-опасной ситуации. К группе повышенного риска относятся все работающие посменно, например водители общественного транспорта [6]. На многих маршрутах водители вынуждены работать в смены, попадающие на обусловленную циркадными ритмами повышенную сонливость. В этом контексте особую опасность представляет работа по скользящему графику, поскольку человек не имеет возможности адаптироваться к определенному ритму сна—бодрствования. Кроме того, такие работники в выходные дни пытаются вернуться к более комфортному для них ритму и в результате оказываются в ситуации постоянно изменяющегося режима сна. Работа в ритме, не соответствующем биологическим часам, может приводить к избыточной дневной сонливости, снижению продуктивности, увеличению риска совершения ошибок, рассинхронизации регуляции обмена веществ [3, 7, 8]. Управление транспортным средством требует поддержания высокого уровня бдительности, а также постоянного мониторинга дорожной ситуации, эффективного эмоционального контроля и способности адекватно реагировать на возникающие изменения в дорожной обстановке. Таким образом, водителю необходима постоянная слаженная работа когнитивных и физиологических функций.

Качество и безопасность вождения зависят от множества индивидуальных и внешних факторов. Среди них есть и стабильные психофизиологические характеристики, свойственные конкретному человеку, например хронотип, уровень контроля внимания и эмоциональной сферы, утомляемость, устойчивость к депривации сна и монотонии. Эти индивидуальные различия частично обусловлены генетически, и психогенетические исследования представляют интерес для медицины, охраны труда и обеспечения безопасности жизнедеятельности [9]. Цель настоящего исследования — анализ ассоциаций параметров хронотипа, статистики аварийности и ряда однонуклеотидных полиморфизмов (ОНП) генов, связанных с дофаминергической системой, регуляцией сна и биологических часов.

Материал и методы

В исследуемую выборку вошли водители междугородных автобусов, работающие на подмосковных автобазах. В исследовании приняли участие 303 водителя мужского пола в возрасте от 21 года до 68 лет (средний возраст 45,8±11,8 года), для которых была зафиксирована история ДТП на рабочем месте. Все участники работали по скользящему графику в 6 смен по 8—10 ч в неделю. Смены начинались с 3:30, 6:30, 9:30, 12:30, 15:30, 17:30, причем смены у одного водителя могли изменяться в течение недели. На автопредприятиях, где проводилось исследование, велся учет ДТП за все время работы. Статистика учитывала как количество ДТП, так и виновность или невиновность водителя согласно данным ГИБДД. В выборку были включены водители с наибольшей и наименьшей аварийностью. Для водителей с установленным стажем работы на автобазе вычислялось отношение количества аварий и стажа работы (в днях).

Для оценки характеристик сна и бодрствования были использованы два взаимодополняющих верифицированных опросника. Мюнхенский опросник для определения хронотипа (MCTQ. Перевод на русский К.В. Даниленко; одобрен авторами; октябрь 2007 г., обновлен в 2010 г.) [10]. Все данные были скорректированы с учетом различий в астрономическом и поясном, а также летнем/зимнем времени. Сокращенный опросник для самооценки индивидуальных особенностей цикла сон—бодрствование в измерении утренней—вечерней активности SWPAQ [11]. Шкала M «утреннее запаздывание» характеризует, насколько сложно человеку активизироваться утром. Шкала E «вечернее запазды-

вание» характеризует, насколько человек активен вечером и насколько ему сложно заснуть [5].

Для детекции ОНП использовались следующие гены: *RORA* (rs1159814), *CLOCK* (rs12649507), *PER3* (rs2640909), *NPSR1* (rs324981), *NPAS2* (rs4851377), *DRD3* (rs6280), *SLC6A3* (rs6347), *DBH* (rs1611125). Для исследования ОНП использовался метод полимеразной цепной реакции (ПЦР). ПЦР производили в технологии TaqMan на амплификаторе Step One Plus. Раствор для амплификации объемом 25 мкл содержал 2,5 мкл 25мМ $MgCl_2$; 2,5 мкл 10хПЦР-буфера; 2,5 мкл 2,5мМ раствора dNTP; 10пМ каждого праймера (праймеры TaqMan); 4 пМ каждого зонда; 1,25 ед. термостабильной ДНК-полимеразы (Taq-полимераза; Fermentas); 0,1—0,2 мкг геномной ДНК и до 25 мкл деионизированной воды. Процесс определения ОНП был проведен лабораторией молекулярной генетики наследственных заболеваний Института молекулярной генетики РАН.

Все обследуемые дали информированное согласие на участие в эксперименте, были соблюдены нормы Хельсинкской декларации и получено одобрение этического комитета ИВНД и НФ РАН.

Для рассмотрения ассоциации генотипа и параметров ДТП проводилось исследование распределения генотипа в группах аварийных и безаварийных водителей, затем — в группах водителей, признанных виновными или невиновными в аварии (2×2 и 2×3 тест χ^2, и точный критерий Фишера—Фримана—Холтона). Поиск ассоциаций параметров хронотипа, количества аварий с генетическими полиморфизмами выполнен методами параметрической и непараметрической корреляции. В анализе был применен параметр «количество минорных аллелей в генотипе» — 0, 1 или 2; а также все шкалы двух опросников хронотипа. Данные исследования были статистически обработаны в программе Statistica 7.0. Различия считали значимыми при $p<0,05$.

Результаты и обсуждение

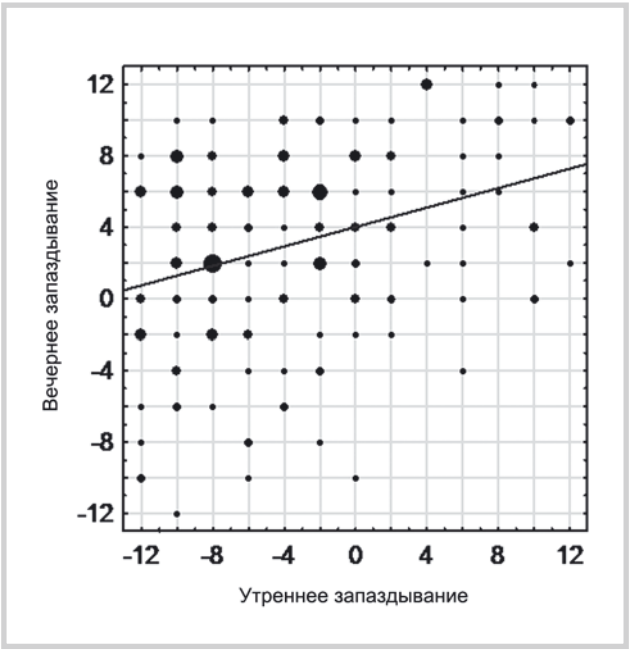
Для исследованной выборки водителей за время работы на автобазе было отмечено 153 ДТП. Ни разу не попадали в ДТП 196 участников, максимальное количество аварий для одного водителя составило 3 (8 человек). Стаж работы был известен для 162 водителей и составлял от 20 до 4382 дней, распределение количества аварий для этой категории было сходно с таковым для общей выборки. При вычислении соотношения ДТП/день работы для этой подгруппы среднее значение составило 0,00098±0,00248 (медиана 0, нижнй и верхний квартили — 0 и 0,001) — около 1 аварии на 1000 дней рабочего стажа. Это характеризует исследованную выборку как достаточно безопасную. Количество ДТП закономерно возрастало с увеличением стажа работы (тест one-way ANOVA F (3; 158)=6,4366; p=0,0004). Результаты корреляционного анализа подтверждают этот результат (корреляция Спирмена, r=0,28; $p<0,001$). В целом ДТП для данной выборки можно рассматривать как случайные независимые события, количество которых нарастает со сроком работы. При этом риск попадания в ДТП или его совершения является индивидуальной характеристикой.

Был проведен анализ хронотипа по MCTQ опроснику. После исключения из выборки водителей, не заполнивших опросник, и исключения не полностью или некорректно заполненных опросников для 238 человек были получены валидные данные. Средняя длительность сна составила 6,9±1,3 ч, что достаточно близко к нормальным рекомендуемым показателям. По параметру хронотипа (время середины сна) среднее составило 3,2±3,1 ч. Эта величина также близка к общепопуляционной — при нормальной длительности сна это дает приблизительный период сна с 00:00 до 7:00. Однако в группе водителей обнаружен высокий разброс этой величины: стандартное отклонение 3,1 ч, нижний и верхний квартили 2,29 и 4,04 ч соответственно. Около 50% водителей выборки имеют ранний или поздний хронотипы, которые особенно подвержены негативному воздействию поздних или ранних смен соответственно.

Наиболее характерной чертой выборки является ярко выраженный социальный десинхроноз — сдвиг времени середины ночного сна между сном в выходные и рабочие дни. В настоящем исследовании эта величина составила 1,6±1,6 ч. Верхний и нижний квартили — 0,54 и 2,58 соответственно. Такой социальный десинхроноз свидетельствует о значительном сдвиге ритма сон—бодрствование в будние дни, вызванном работой по скользящему графику. Постоянное изменение ритма активности между будними днями и комфортным для человека ритмом служит фактором дезадаптации.

Корреляционный анализ показал значимую прямую связь между временем середины сна и социальным десинхронозом (r=0,53; $p<0,001$). Для более поздних хронотипов характерен наибольший десинхроноз. Менее выраженная, но значимая корреляция наблюдалась между длительностью сна и временем середины сна (r=0,17; $p<0,01$), т.е. обладатели более раннего хронотипа в среднем спят меньше в течение недели.

По результатам опросника SWPAQ, баллы по шкалам М «утреннее запаздывание» и Е «вечернее запаздывание» могли варьировать от −12 до +12. По шкале М средний балл составил −3,6±6,4 (повышенная утренняя активация), по шкале Е — 3,0±5,3 (повышенная вечерняя активация). Обнаружилось преобладание смешанного хронотипа с высокой активностью как вечером, так и в утренние часы. Тип с низкой активностью в вечерние и утренние часы



Распределение параметров вечернего (ось ординат) и утреннего (ось абсцисс) запаздывания опросника SWPAQ в группе работающих по скользящему графику водителей.

Размер точки отражает частоту встречаемости конкретного хронотипа в выборке. Линией отмечена линейная корреляция между параметрами.

практически не был представлен **(см. рисунок)**. В силу такого распределения параметров выборки оценки по шкалам M и E коррелировали (r=0,32; p<0,001). Предположительно, этот факт в значительной степени обусловлен профессиональным отбором. Водители с большой потребностью во сне и низкой утренней активностью не могут работать в напряженных условиях скользящего графика.

Была проведена оценка связи параметров двух использованных опросников хронотипа. Оценка утреннего запаздывания коррелировала со временем середины сна (r=0,29; p<0,001) и социальным десинхронозом (r=0,22; p<0,01). Также обнаружилась обратная связь вечернего запаздывания и средней продолжительности сна (r= –0,24; p<0,01). Это сравнение дополняет данные, полученные с помощью MCTQ: более позднее время сна и выраженный десинхроноз теснее связаны с поздней утренней активацией. В выходные дни люди с таким профилем имеют возможность просыпаться позже, в будние дни они ограничены началом рабочей смены. Связь между более поздним отходом ко сну и меньшей продолжительностью сна уже отмечалась и у работающих посменно машинистов поездов [12].

По ОНП генов *CLOCK*, *RORA*, *NPSR1*, *PER3* были получены данные по 214 пробам, для генов *DRD3*, *SLC6A3*, *DBH*, *NPAS2* — по 153 пробам. Данные генотипирования показали, что равновесие Харди—Вайнберга соблюдалось для всех полиморфизмов генов, кроме *DRD3* и *RORA*, для которых наблюдалось умеренное отклонение. Возможно, что это обусловлено небольшим размером выборки. Ярко выраженные различия в частоте аллелей наблюдались для генов *PER3* (частота минорного аллеля — ЧМА 22,2%), *DRD3* (ЧМА 26%), *SLC6A3* (ЧМА 28,4%) и *CLOCK* (ЧМА 34,5%). Для остальных генов частота составляла от 45 до 48,3%, т.е. аллели были представлены в выборке практически в равной степени.

Был проведен поиск ассоциаций параметров сна и хронотипа с исследуемыми ОНП. Наиболее значимые корреляции, проходящие поправку Бонферрони на множественные сравнения, обнаружили для ОНП *SLC6A3* и времени середины сна (r=0,36; p<0,001), а также ОНП *NPSR1* и времени середины сна (r=0,21; p<0,01). Носители минорных аллелей этих генов относились к более позднему хронотипу. Для исследуемого полиморфизма рецептора нейропептида S *NPSR1* (rs324981) ранее была показана ассоциация со временем сна [13], а также нарушениями сна [14]. Ген *SLC6A3* кодирует транспортер дофамина, ранее для исследуемого ОНП не была показана ассоциация с параметрами сна—бодрствования.

Кроме того, в тесте ANOVA ОНП гена *PER3* (rs2640909) показал значимую (F(2; 148)=5,5970; p<0,01) ассоциацию со шкалой M опросника SWPAQ. Гомозиготы по минорному аллелю имели значимо более высокие оценки утреннего запаздывания и относились с более позднему хронотипу. Этот результат подтверждает полученную ранее на выборке студентов из Колумбии ассоциацию этого ОНП с запаздыванием в поведении в утреннее время [15].

Для ОНП одного из генов системы биологических часов *CLOCK* обнаружилась нелинейная связь с параметром социального десинхроноза. Гомозиготы и гетерозиготы по минорному аллелю имели значимо меньший десинхроноз (one-way ANOVA, F(2; 173)=3,9489; p<0,05). При этом гетерозиготы имели невысокий средний десинхроноз, что объясняло отсутствие линейной корреляции как для генов *NPSR1* и *SLC6A3*. При сравнении гомозигот по минорному аллелю с остальными у них была меньшая средняя длительность сна (6,39 и 6,97 ч соответственно, t-тест; p<0,05).

Был проведен анализ связи истории совершенных ДТП и генетических полиморфизмов. В ходе корреляционного анализа общего числа ДТП и количества минорных аллелей (0, 1, 2) и введения поправки на множественные сравнения значимые корреляции были установлены для 3 ОНП: для числа ДТП, в которых невиновен водитель, и минорного аллеля ОНП гена *NPSR1* — r=0,30, ОНП гена *SLC6A3* — r=0,45; для количества ДТП, в которых виновен водитель, и минорного аллеля ОНП гена *CLOCK* — r= –0,32. Возможность стать участником ДТП значимо повышалась у носителей минорного

аллеля гена *NPSR1* — отношение шансов (OR) равно 2,42 (*df*=1, критерий χ^2=7,65; p<0,01). ОНП гена *CLOCK* также значимо снижали риск вероятности стать виновником ДТП у носителей минорного аллеля — OR=0,46 (*df*=1, критерий χ^2=5,14; p<0,05). Носители минорного аллеля в гене *CLOCK* реже становились причиной аварий, а носители минорных аллелей в генах *NPSR1* и *SLC6A3* чаще попадали в ДТП по чужой вине.

В проведенном исследовании впервые обнаружены ассоциации между параметром безопасности вождения (аварийность), характеристиками хронотипа и рядом однонуклеотидных полиморфизмов. Для этих полиморфизмов ранее была показана ассоциация с поведенческими и когнитивными параметрами. Минорный аллель ОНП гена *CLOCK* ассоциирован с меньшей средней длительностью сна [16], что подтверждено и результатами настоящего исследования. Минорный аллель ОНП *NPSR1* связан с тревожностью, импульсивностью, контролем эмоций и внимания, а также нарушениями сна [14, 17—19], что согласуется с результатами настоящего исследования, которые свидетельствуют о связи аллеля с аварийностью и увеличенным риском попадания в ДТП. Для исследуемого полиморфизма *SLC6A3* показано функциональное влияние на работу дофаминергической системы [20—22]. Возможно, эта функция опосредованно связана с уровнем контроля дорожной ситуации и предпочтительным ритмом активности.

В исследуемой группе все водители работали по скользящему графику, а значит, не имели регулярного режима сна и бодрствования. Вероятно, обнаруженная связь аварийности с генетическими полиморфизмами обусловлена разными предпочтениями в режиме и устойчивостью к его нарушению. Поэтому особый интерес представляют ОНП генов *CLOCK, SLC6A3* и *NPSR1*, для которых обнаруживаются корреляции как с параметрами хронотипа, так и аварийности. Они могут быть одним из наследственных факторов, влияющих на комплексные признаки, например предпочтения в режиме сна и эффективность систем эмоционального и когнитивного контроля, что важно для адаптации к дорожной ситуации.

В исследованиях, использующих подход генов-кандидатов, существует повышенный риск получения ложноположительных результатов, особенно при отсутствии поправок на множественные сравнения. Поэтому особенно важно, чтобы значительная часть результатов подкреплялась схожими результатами других исследований для аналогичных, похожих или смежных характеристик. Вполне ожидаемо, что отдельные полиморфизмы, например полиморфизмы генов системы биологических часов, оказывают только небольшое влияние на наблюдаемые индивидуальные особенности ритма сон—бодрствование. С учетом достаточно небольшой для психогенетического исследования выборки полученные достоверные ассоциации представляют особый интерес.

По результатам реализации настоящего проекта очевидна важность определения хронотипа для сменных работников. Водители с более поздним типом в течение недели вынуждены спать меньше. Экстремальные хронотипы («совы» и «жаворонки») оказываются в наибольшей степени подвержены социальному десинхронозу, а нарушение ритма сон—бодрствование может оказать негативное влияние на здоровье и безопасность трудовой деятельности.

Особый интерес для дальнейших исследований представляют полиморфизмы *NPSR1* (rs324981), *SLC6A3* (rs6347), *CLOCK* (rs12649507), а также *PER3* (rs2640909). Генетическая вариабельность по полиморфизмам ряда генов может быть базой различной индивидуальной устойчивости к нарушениям ритма сон—бодрствование и безопасного поведения на дороге.

Авторы заявляют об отсутствии конфликта интересов.

ЛИТЕРАТУРА

1. Ковальзон В.М. *Основы сомнологии: физиология и нейрохимия цикла «бодрствование—сон»*. М.: БИНОМ. Лаборатория знаний; 2011. [Kovalzon VM. Osnovy somnologii: fiziologiya i neirokhimiya tsikla «bodrstvovanie—son». M.: BINOM. Laboratoriya znanii; 2011. (In Russ.)].
2. Dijk DJ, von Schantz M. Timing and consolidation of human sleep, wakefulness, and performance by a symphony of oscillators. *Journal of biological rhythms*. 2005;20(4):279-290. https://doi.org/10.1177/0748730405278292
3. 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 веке*. 2013;15(1-4):151-162. [Kovalzon VM, Dorokhov VB. Human sleep-waking cycle and biorhythms with the different regimens of natural light-dark alternation. *Zdorov'e i obrazovanie v XXI veke*. 2013;15(1-4):151-162. (In Russ.)].
4. Adan A, Archer SN, Hidalgo MP, Di Milia L, Natale V, Randler C. Circadian Typology: A Comprehensive Review. *Chronobiology International*. 2012;29(9):1153-1175. https://doi.org/10.3109/07420528.2012.719971
5. Putilov AA. Introduction of the tetra-circumplex criterion for comparison of the actual and theoretical structures of the sleep — wake adaptability. *Biological Rhythm Research*. 2007;38(1):65-84. https://doi.org/10.1080/09291010600832453
6. Дорохов В.Б. Сомнология и безопасность профессиональной деятельности. *Журнал высшей нервной деятельности им. И.П. Павлова*. 2013;63(1):33-47. [Dorokhov VB. Somnology and occupational safety. *Zhurnal vysshei nervnoi deyatel'nosti im IP Pavlova*. 2013;63(1):33-47. (In Russ.)]. https://doi.org/10.7868/S0044467713010048

7. Akerstedt T. Altered sleep/wake patterns and mental performance. *Physiology & behavior*. 2007;90(2-3):209-218. https://doi.org/10.1016/j.physbeh.2006.09.007

8. Wagstaff AS, Sigstad Lie J-A. Shift and night work and long working hours — a systematic review of safety implications. *Scandinavian journal of work, environment & health*. 2011;37(3):173-185. doi :10.5271/sjweh.3146

9. Пучкова А.Н., Дорохов В.Б. Молекулярно-генетические исследования индивидуальных отличий и профессиональная деятельность. *Журнал высшей нервной деятельности им. И.П. Павлова*. 2015;65(2):188-202. [Puchkova AN, Dorokhov VB. A molecular genetic approach to analysis of individual differences in professionally important qualities. *Zhurnal vysshei nervnoi deyatel'nosti im. I.P. Pavlova*. 2015;65(2):188-202]. https://doi.org/10.7868/S0044467715020124

10. Roenneberg T, Wirz-Justice A, Merrow M. Life between clocks: daily temporal patterns of human chronotypes. *Journal of biological rhythms*. 2003;18(1):80-90. https://doi.org/10.1177/0748730402239679

11. Putilov AA. *Geometry of individual variation in personality and sleep-wake adaptability*. New York, NY: Nova Science Pub Inc; 2010.

12. Foret J, Lantin G. The sleep of train drivers: an example of the effects of irregular work schedules on sleep. *The Sleep of Train Drivers: An Example of the Effects of Aspects of Human Efficiency*. 1972.

13. Spada J, Sander C, Burkhardt R, Häntzsch M, Mergl R, Scholz M, Hegerl U, Hensch T. Genetic association of objective sleep phenotypes with a functional polymorphism in the neuropeptide S receptor gene. *PloS one*. 2014;9:98789. https://doi.org/10.1371/journal.pone.0098789

14. Гафаров В.В., Громова Е.А., Гагулин И.В, Панов Д.О., Максимов В.Н., Гафарова А.В. Полиморфизм гена рецептора нейропептида S (NPSR1) и его ассоциации с нарушением сна в открытой популяции мужчин. *Мир науки, культуры, образования*. 2015;54(5):275-277. [Gafarov VV, Gromova EA, Gagulin IV, Panov DO, Maximov VN, Gafarova AV. Polimorphism of the gene of a receptor of neuropeptide S (NPSR1) and its association with sleep disorders in open men's population. *Mir nauki, kul'tury, obrazovaniya*. 2015;54(5):275-277. (In Russ.)].

15. Ojeda DA, Perea CS, Nino CL, Gutierrez RM, Lopez-Leon S, Arboleda H, Camargo A, Adan A, Forero DA. A novel association of two non-synonymous polymorphisms in PER2 and PER3 genes with specific diurnal preference subscales. *Neuroscience letters*. 2013;553:52-56. https://doi.org/10.1016/j.neulet.2013.08.016

16. Allebrandt KV, Teder-Laving M, Akyol M, Pichler I, Muller-Myhsok B, Pramstaller P, Merrow M, Meitinger T, Metspalu A, Roenneberg T. CLOCK gene variants associate with sleep duration in two independent populations. *Biol Psychiatry*. 2010;67(11):1040-1047. https://doi.org/10.1016/j.biopsych.2009.12.026

17. Neufang S, Geiger MJ, Homola GA, Mahr M, Akhrif A, Nowak J, Reif A, Romanos M, Deckert J, Solymosi L, Domschke K. Modulation of prefrontal functioning in attention systems by NPSR1 gene variation. *NeuroImage*. 2015;114:199-206. https://doi.org/10.1016/j.neuroimage.2015.03.064

18. Laas K, Eensoo D, Paaver M, Lesch K-P, Reif A, Harro J. Further evidence for the association of the NPSR1 gene A/T polymorphism (Asn107Ile) with impulsivity and hyperactivity. *Journal of psychopharmacology*. 2015;29(8):878-883. https://doi.org/10.1177/0269881115573803

19. Ruland T, Domschke K, Schütte V, Zavorotnyy M, Kugel H, Notzon S, Vennewald N, Ohrmann P, Arolt V, Pfleiderer B, Zwanzger P. Neuropeptide S receptor gene variation modulates anterior cingulate cortex Glx levels during CCK-4 induced panic. *European neuropsychopharmacology*. 2015;25(10):1677-1682. https://doi.org/10.1016/j.euroneuro.2015.07.011

20. Tiwari AK, Zai CC, Sajeev G, Arenovich T, Müller DJ, Kennedy JL. Analysis of 34 candidate genes in bupropion and placebo remission. *The international journal of neuropsychopharmacology*. 2013;16(4):771-781. https://doi.org/10.1017/S1461145712000843

21. Sullivan D, Pinsonneault JK, Papp AC, Zhu H, Lemeshow S, Mash DC, Sadee W. Dopamine transporter DAT and receptor DRD2 variants affect risk of lethal cocaine abuse: a gene-gene-environment interaction. *Translational psychiatry*. 2013;3(1):222. https://doi.org/10.1038/tp.2012.146

22. Pinsonneault JK, Han DD, Burdick KE, Kataki M, Bertolino A, Malhotra AK, Gu HH, Sadee W. Dopamine transporter gene variant affecting expression in human brain is associated with bipolar disorder. *Neuropsychopharmacology: official publication of the American College of Neuropsychopharmacology*. 2011;36(8):1644-1655. https://doi.org/10.1038/npp.2011.45