

— МЕДИКО-БИОЛОГИЧЕСКИЕ НАУКИ —

УДК 616.8-009.836

[https://doi.org/ 10.25587/2587-5590-2026-2-102-123](https://doi.org/10.25587/2587-5590-2026-2-102-123)*Систематический обзор***ГЕНЕТИЧЕСКАЯ РЕГУЛЯЦИЯ ЦИРКАДНЫХ РИТМОВ И ЦИКЛА
СОН/БОДРСТВОВАНИЕ ПРИ НАРУШЕНИЯХ СНА
(СИСТЕМАТИЧЕСКИЙ ОБЗОР)**

*А.А. Попов, Е.Е. Тимечко, А.М. Якимов, А.А. Васильева,
В.Е. Карнаухов, Д.В. Дмитренко*

Красноярский государственный медицинский университет им. В.Ф. Войно-Ясенецкого,
г. Красноярск, Россия

Аннотация

Нарушения сна представляют собой группу патологий, сложно поддающихся дифференциации и диагностике, обладающих симптоматическими сходствами между собой и с другими заболеваниями. Также нарушения сна являются коморбидными состояниями, потому могут возникнуть сложности при уточнении диагноза. Благодаря полногеномному поиску ассоциаций (GWAS) за последние 20 лет было установлено, что нарушения сна генетически обусловлены, частично наследуются и являются полигенными. Циркадные ритмы являются важным механизмом регуляции цикла сон/бодрствование, однако они также генетически обусловлены. Циркадные ритмы регулируются «часовыми» генами, чья экспрессия подчиняется суточной ритмичности. В связи с вышеперечисленными причинами необходим поиск биомаркеров, способных дать точную информацию для последующей диагностики нарушений сна. В данной работе проведён обзор опубликованных на данный момент научных исследований, описывающих гены и генетические варианты (ОНВ), принимающие непосредственное участие в генетической регуляции циркадных ритмов и цикла сон/бодрствование, а также представлены аберрантно экспрессируемые гены и ОНВ, потенциально являющиеся биомаркерами нарушений сна, благодаря которым возможно упрощение процесса диагностики данного типа расстройств.

Ключевые слова: сон, нарушения сна, циркадные ритмы, «часовые» гены, генетические варианты, биомаркер.

Для цитирования: Попов А.А., Тимечко Е.Е., Якимов А.М., Васильева А.А., Карнаухов В.Е., Дмитренко Д.В. Генетическая регуляция циркадных ритмов и цикла сон/бодрствование при нарушениях сна (систематический обзор). *Вестник СВФУ*. 2026;(2):<https://doi.org/10.25587/2587-5590-2026-2-102-123>

GENETIC REGULATION OF CIRCADIAN RHYTHMS AND THE SLEEP/WAKE CYCLE IN SLEEP DISORDERS: A SYSTEMATIC REVIEW

*Aleksandr A. Popov, Elena E. Timechko, Aleksey M. Yakimov, Anastasia A. Vasilieva,
Vladislav E. Karnauhov, Diana V. Dmitrenko*

Prof. V. F. Voino-Yasenetsky Krasnoyarsk State Medical University,
Krasnoyarsk, Russian Federation

Abstract

Sleep disorders are a group of pathologies that are difficult to differentiate and diagnose due to the presence of many features. It is noted that sleep disorders have symptomatic similarities with each other and with other diseases, and are also comorbid conditions, which may lead to difficulties in clarifying the diagnosis. Thanks to genome-wide association studies (GWAS) conducted in the previous 20 years, it was found that sleep and its disorders are genetically determined, partially inherited and polygenic. Circadian rhythms are an important mechanism for regulating the sleep/wake cycle, but they are also genetically determined. Circadian rhythms are regulated by clock genes, whose expression follows the circadian rhythm. Due to the above reasons, there is an urgent need to search for biomarkers capable of providing accurate information for the subsequent diagnosis of sleep disorders. This paper provides a review of currently published scientific studies describing genes and genetic variants (SNVs) directly involved in the genetic regulation of circadian rhythms and the sleep/wake cycle, as well as aberrantly expressed genes and SNVs, potentially biomarkers of sleep disorders, which may simplify the process of diagnosing this type of disorders.

Keywords: sleep, sleep disorders, circadian rhythms, “clock” genes, genetic variants, biomarker

For citation: Popov A.A., Timechko E.E., Yakimov A.M., Vasilieva A.A., Karnauhov V.E., Dmitrenko D.V. Genetic regulation of circadian rhythms and the sleep/wake cycle in sleep disorders (a systematic review). *Vestnik of North-Eastern Federal University. Medical Sciences*. 2026;(2):<https://doi.org/10.25587/2587-5590-2026-2-102-123>

Введение

Нарушения сна – это патологии мультифакторной этиологии, приводящих к нарушению качества или архитектуры сна, влияющих на все сферы жизнедеятельности [1]. Согласно Международной классификации нарушений сна (ICSD) выделяют следующие типы: инсомния, нарушение дыхания во сне, гиперсомния центрального происхождения, нарушение циркадного ритма сна и бодрствования, парасомния, нарушение движений во сне [2, 3, 4, 5]. В клинической практике эта группа патологий сложно поддается диагностике по причине некоторых особенностей: комплексности действия или симптоматического сходства с конкретной группой патологий. Расстройства сна могут предшествовать развитию нейродегенеративных заболеваний на десятки лет [6].

Сон – это физиологический процесс для обеспечения гомеостаза и восстановления головного мозга [7, 8, 9] и регуляции функций периферических органов [7, 10]. Является многостадийным процессом, архитектура которого делится на две основные фазы: медленный сон (NREM-фаза) и быстрый сон (REM-фаза) [7, 11, 12]. Сон подвергается гомеостатической и циркадной регуляции, в результате чего контролируются его продолжительность, качество и хронотип. Таким образом, сон представляет собой сложный фенотип [9, 13]. Важным механизмом регуляции цикла сон/бодрствование являются циркадные ритмы [14, 15]. Основными стимулами синхронизации циркадных ритмов с экзогенными ритмами являются освещение, время приёма пищи, график работы и физическая активность [6, 16]. В организме человека имеются центральные и периферические часы циркадных ритмов. Центральные часы располагаются

в супрахиазматическом ядре (СХЯ) – главном «хронометристе» организма. Периферические часы имеются во всех клетках организма и подвергаются суточным колебаниям независимо от экзогенных сигналов с целью нормализации функционирования тканей через регуляцию активности тканеспецифичных генов [6, 14]. Для синхронизации центральных и периферических часов СХЯ опосредует нейронные и гуморальные сигналы периферическим часам в тканях [14, 17–20]. Каскад нейротрансмиссии сна представлен ниже (рис. 1) [6].

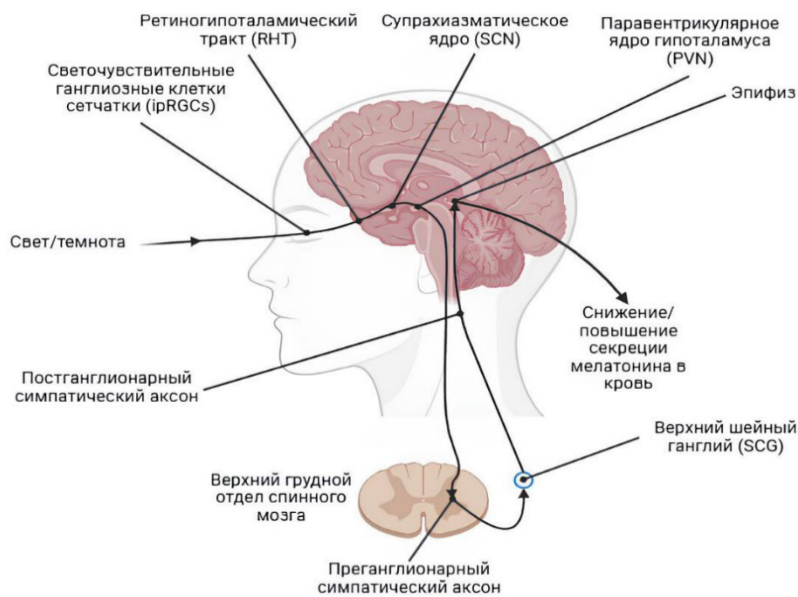


Рис. 1. Нейротрансмиссионный каскад сна

Fig. 1. The neurotransmission cascade of sleep

Исследованиям генетической регуляции цикла сон/бодрствование, нарушений сна уделяется много внимания. Так, исследовались гены, вовлеченные в регуляцию циркадных ритмов: в ходе экспериментов над крысами с депривацией сна был определен пул дифференциально экспрессируемых генов [21, 22]. Также изучались ОНВ различных генов и их ассоциации с характеристиками цикла сон/бодрствование. Так, в разное время в гене *PER2* были идентифицированы ОНВ (rs35333999 и rs77939198 соответственно), ассоциированные с хронотипом сна [23, 24]. Данные исследования способны дать полную картину патогенеза нарушений цикла сон/бодрствование.

В данном обзоре проанализированы публикации, описывающие гены и ОНВ, которые осуществляют регуляцию циркадных ритмов и цикла сон/бодрствование. Целью обзора является резюмирование имеющейся информации, формирование представления о генетической регуляции циркадных ритмов и цикла сон/бодрствование, также поиск генов и ОНВ, потенциально являющихся биомаркерами нарушений сна.

Исследования генетики сна. С расширением области исследований сна интенсивно развивалась и область генетики поведения. Благодаря снижению затрат на проведение генотипирования и разработке новых методов, в числе которых GWAS и полигенная оценка (PGS), область генетики сна достигла прогресса в своем развитии [5]. Больших успехов исследователи генетики сна могли бы достичь благодаря повсеместному внедрению секвенирования следующего поколения (NGS), так как данный метод, в отличие от GWAS, позволяет выявить как редкие, так и распространенные ОНВ с высокой точностью. NGS позволит сконцентрироваться на последовательностях, кодирующих белки [4]. Активно ведутся поиски генов и их полиморфизмов,

мутаций, ассоциированных с патогенезом множества заболеваний, в том числе и нарушений сна. Получаемые сведения являются необходимыми в принятии решений, касающихся терапии конкретных заболеваний [25].

Генетические варианты, ассоциированные с нарушениями сна. В данное время ведётся поиск ОНВ, ассоциированных с нарушениями сна. Так, уже известно некоторое количество ОНВ, обладающих ценностью для клинической диагностики. ОНВ rs1551570, происходящий в интронной области гена *PPAN*, ассоциирован с нарколепсией [26]. Другим примером могут послужить исследования, выявившие ОНВ rs356165, rs3857053 и rs1045722, которые происходят в некодирующем РНК-транскрипте гена *SNCA* [27]. Было показано, что данные ОНВ играют роль в феноконверсии идиопатического расстройства в REM-фазе сна (iRBD) в болезнь Паркинсона. В некоторых генах были выявлены миссенс-мутации. Так, в гене *PER2* происходит миссенс-мутация (rs35333999), в результате которой происходит замена валина на изолейцин в 903-м положении (p.V903I) [23]. В двух других исследованиях освещали миссенс-мутации гена *PER3* [28, 29]. Было выяснено, что в случае rs228697 и rs10462021 происходит замена пролина на аланин в 864-м положении (p.P864A) и гистидина на аргинин в 1158-м положении (p.H1158R) соответственно.

Таблица 1

Генетические варианты (ОНВ), ассоциированные с нарушениями сна

Table 1

Genetic variants (SNVs) associated with sleep disorders

Ген	SNP	Заболевание	Тип мутации	Ссылка
<i>PPARGC1B</i>	rs6888451	СОАС	Интронный вариант	Kripke D. F., 2014 [30]
<i>MEIS1</i>	rs113851554 rs2300478	Бессонница, СБН	Интронные варианты	Jansen P. R., 2019 [31]; Lane J. M., 2019 [32]; Song W., 2020 [33]; Winkelmann J., 2007 [34]
<i>SLC6A4</i>	<u>rs25531</u>	Продолжительность сна	Межгенный вариант	Gafarov V. V., 2023 [35]
<i>CLOCK</i>	<i>rs1801260</i>	СБН, бессонница (при БР)	Вариант нетранслируемой области	Kripke D. F., 2010 [36]; Benedetti F., 2007 [37]
<i>TEF</i>	rs738499	СБН	Интронный вариант	Kripke D. F., 2010 [36]
<i>NR1D1</i>	rs2314339	СБН	Интронный вариант	Kripke D. F., 2010 [36]
<i>RN7SL341P</i>	rs999944	СОАС	Интронный вариант	Raptis D. G., 2021 [38]
<i>ATP2B4 - LAX1</i>	<u>rs116133558</u>	СОАС	Межгенный вариант	Raptis D. G., 2021 [38]
<i>ARRB1</i>	<i>rs35329661</i>	СОАС	Вариант нетранслируемой области	Raptis D. G., 2021 [38]

<i>PER3</i>	rs228697 rs1012477 rs10462021 rs11579477	Free-running sleep, бессонница, синдром задержки фазы сна	Миссенс-мутации (1, 3) Интронные варианты (2, 4)	Hida A., 2014 [28]; Mansour H. A., 2017 [29]
<i>ROR1</i>	rs11208305	Бессонница	Интронный вариант	Ban H.-J., 2011 [39]
<i>PLCB1</i>	rs7187712	Бессонница	Интронный вариант	Ban H.-J., 2011 [39]
<i>PRIMA1</i>	rs6573232	Бессонница	Интронный вариант	Byrne E. M., 2012 [40]
<i>MTNR1B</i>	<u>rs10830964</u>	Бессонница	Межгенный вариант	Byrne E. M., 2012 [40]
<i>BTBD9</i>	rs9296249 rs9357271 rs3923809	СБН	Интронные варианты	Jansen P. R., 2019 [31]; Winkelmann J., 2007 [34]; Stefansson H., 2007 [41]
<i>MAP2K5</i>	rs1026732	СБН	Интронный вариант	Winkelmann J., 2007 [34]
<i>PTPRD</i>	rs4626664 rs1975197	СБН	Интронные варианты	Schormair B., 2008 [42]
<i>CASC16</i>	rs3104767	СБН	Интронный вариант	Winkelmann J., 2007 [34]
<i>LPAR1</i>	rs7030789	СОАС	Интронный вариант	Patel S. R., 2012 [43]
<i>PTGER3</i>	<i>rs1409986</i>	СОАС	Вариант транскрипта нкРНК	Patel S. R., 2012 [43]
<i>HLA-DQB3 – HLA-DQA2</i>	<u>rs2858884</u>	Нарколепсия	Межгенный вариант	Tafti M., 2014 [44]
<i>CHKB – CPT1B</i>	rs5770917	Нарколепсия	Интронный вариант	Miyagawa T., 2008 [45]
<i>NCKAP5</i>	rs16826005	Гиперсомния	Интронный вариант	Khor S.-S., 2013 [46]
<i>TRAJ10 – TRAJ9 (TRA)</i>	<u>rs1154155</u>	Нарколепсия, гиперсомния	Межгенный вариант	Tafti M., 2014 [44]; Hallmayer J., 2009 [47]; Miyagawa T., 2010 [48]; Han F., 2012 [49]
<i>EIF3G</i>	rs2305795	Нарколепсия	Интронный вариант	Han F., 2012 [49]; Kornum, B. R., 2011 [50]
<i>CTSH</i>	rs34593439	Нарколепсия	Интронный вариант	Faraco J., 2013 [51]; Ollila H. M., 2023 [52]
<i>TNFSF4</i>	<u>rs7553711</u>	Нарколепсия	Межгенный вариант	Faraco J., 2013 [51]
<i>PPAN – P2RY11</i>	rs1551570	Нарколепсия	Интронный вариант (клинически значимый)	Han F., 2013 [26]

<i>TRB</i>	rs9648789	Нарколепсия	Интронный вариант	Han F., 2013 [26]
<i>ZNF365</i> (<i>LOC105378327</i>)	rs10995245	Нарколепсия	Интронный вариант	Han F., 2013 [26]; Faraco J., 2013 [51]; Olila H. M., 2023 [52]
<i>PER2</i>	rs2304672 rs35333999 rs77939198	Сонный паралич, хронотип	Варианты нетранслируемой области (1, 3); Миссенс-мутация (2)	Lane J. M., 2016 [23]; Chang A. M., 2019 [24]; Jansen P. R., 2019 [31]; Denis D., 2015 [53]
<i>TRAF3IP1</i> – <i>RNU6-234P</i>	rs75804782 rs55694368 rs80271258	Хронотип	Межгенные варианты	Jones S. E., 2016 [54]; Hu Y., 2016 [55]; Kichaev G., 2018 [56]; Jones S. E., 2019 [57]
<i>DDB2</i>	rs901746	Продолжительность сна	Интронный вариант	Noordam R., 2019 [58]
<i>CACNA1C</i>	rs2302729	Качество сна	Интронный вариант	Byrne E. M., 2013 [59]
<i>TMC5</i> (<i>LOC105371114</i>)	rs4780805	Продолжительность сна	Интронный вариант	Byrne E. M., 2013 [59]
<i>SLC2A13</i>	rs11174478	Бессонница	Интронный вариант	Byrne E. M., 2013 [59]
<i>SNCA</i>	rs10005233 rs11732740 rs356165 rs3857053 rs1045722	iRBD + скорость и частота феноконверсии iRBD в БП	Интронный вариант (1 – клинически значимый); Вариант нетранслируемой области (2); Вариант транскрипта нкРНК (3-5 – клинически значимые);	Krohn L., 2020 [60]; Toffoli M., 2017 [27]
<i>CRY1</i>	rs11113179	Нарушение индукции сна	Интронный вариант	Sakurada K., 2021 [61]
<i>BMAL1</i>	rs1026071 rs1562438	Нарушение индукции сна	Интронные варианты	Sakurada K., 2021 [61]

Примечание: СОАС – синдром обструктивного апноэ сна, СБН – синдром беспокойных ног, БР – биполярное расстройство, iRBD – идиопатическое расстройство поведения в REM-фазе сна, БП – болезнь Паркинсона.

Таким образом, нарушения сна могут быть ассоциированы с генетическими вариантами в экзонных, интронных, нетранслируемых и межгенных областях, а также в транскриптах некодирующих РНК (нкРНК). Из указанных в таблице лишь 5 ОНВ обладают доказанной клинической значимостью и происходят в интронных областях (rs1551570 и rs10005233) и транскриптах нкРНК (rs356165, rs3857053 и rs1045722).

Анализ экспрессии генов, вовлеченных в регуляцию сна. Цикл сон/бодрствование подчиняется генетической регуляции, вследствие чего возникает интерес к более подробному изучению данного вопроса. Так, в исследованиях 1998–2003 гг. выявили пул дифференциально экспрес-

сируемых генов в головном мозге крыс с депривацией сна [62–66]. Было установлено, что гипэкспрессированы были гены *ARC*, *EGR1*, *VGF*, *BDNF*, *NTRK2*, *HSPA5*, *SCG2*, *SYT4*, *ADRA1A*, *ADRB2*, *GABRB3*, *GRIN2A*, *GRIA2*, *GRIA3*, *CHRNA2*, *THRB*, *SLC1A3*, *SLC6A17*, *CALM1-3*, *DBP*, *HOMER1* и *NSF*. Гиперэкспрессированы же были *BMAL1*, *PER2*, *DLG3* и *MOBP*. Все эти гены в физиологической норме высокоэкспрессированы в головном мозге и обеспечивают его оптимальное функционирование. Позже, в 2012 г., Ackermann et al. наблюдали такую же картину экспрессии генов *BMAL1*, *DBP*, *PER2*, *HOMER1*, *DLG3*, *MOBP* и *NSF* в крови людей, страдающих нарушениями сна. Среди новых дифференциально экспрессируемых генов был выявлен *CRY1*, будучи гиперэкспрессированным [67].

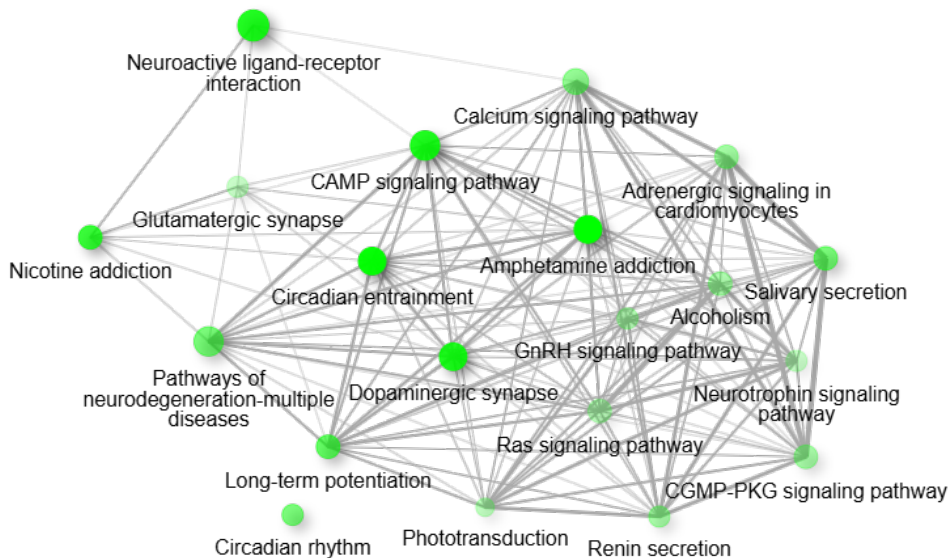


Рис. 2. Биологические процессы, регулируемые aberrantly экспрессируемыми генами

Fig. 2. Biological processes regulated by aberrantly expressed genes

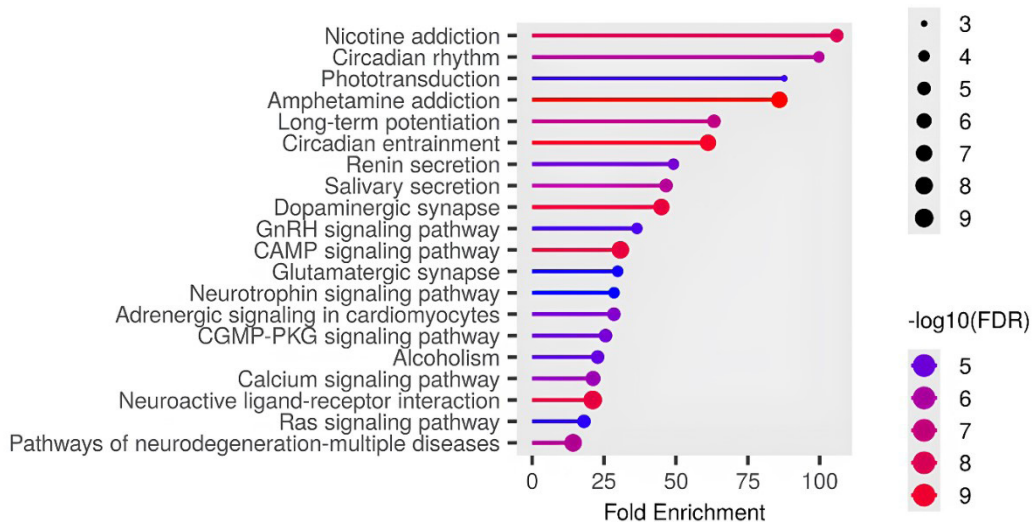


Рис. 3. Биологические процессы, регулируемые aberrantly экспрессируемыми генами

Fig. 3. Biological processes regulated by aberrantly expressed genes

Циркадные ритмы на клеточном уровне подчиняются регуляции со стороны сетей «часовых» генов с суточными колебаниями экспрессии. К «часовым» генам относятся *CLOCK*, *BMAL1*, *PER (1-3)* и *CRY (1-2)*, также *RORA*, *NPAS2* и *NR1D1/2* [68–74].

Циркадные ритмы подвергаются эпигенетической регуляции, однако это работает и наоборот [75]. Белок Sirt1 влияет на сон через взаимодействие со специфическими нейротрансмиттерами и «часовыми» генами [76].

Синтез и секреция мелатонина, являющегося важным регулятором цикла сон/бодрствование, зависят от экспрессии генов *MTNR1A* и *MTNR1B*, кодирующих рецепторы мелатонина MT1 и MT2 соответственно [77, 78, 79]. Синтез и секреция мелатонина зависят от норадреналина и от экспрессии генов *ASMT* и *AANAT*, кодирующих ферменты в каскаде синтеза мелатонина [80, 81].

Сон с межиндивидуальной вариабельностью фенотипических особенностей, нарушения сна значительно зависят от генетических факторов. Так, было обнаружено, что гены *PRNP*, *HCRT* и *HIF1A* ассоциированы с патогенезом нарушений сна [82, 83, 84].

В ходе анализа литературы выяснили, что гены:

- *CLOCK*, *BMAL1*, *PER (1-3)*, *CRY (1-2)*, *RORA*, *NPAS2* и *NR1D1/2* – ключевые регуляторы циркадных ритмов [68–74];
- *SIRT1* – эпигенетический регулятор циркадных ритмов [75, 76];
- *MTNR1A*, *MTNR1B*, *ASMT* и *AANAT* – ключевые регуляторы синтеза и секреции мелатонина [77–81];
- мутации в генах *PRNP* (p.D178N/129m) и *HCRT* (c.47T>G) вызывают FFI и нарколепсию соответственно [82, 83];
- *HIF1A* гиперэкспрессирован при СОАС [84].

Анализ экспрессии генов, ассоциированных с расстройствами сна. В условиях нарушений сна генетическая регуляция цикла сон/бодрствование может быть нарушена. Так, Cirelli et al. определили, что у крыс с депривацией сна наблюдалась гиперэкспрессия гена *DBP* и гипоекспрессия генов *CREM* и *BDNF* в головном мозге [22]. В более раннем исследовании от этих же авторов сообщалось о гипоекспрессии следующего пула генов в головном мозге крыс с депривацией сна: *EGR1*, *CREB1*, *NTRK2*, *GRIA2*, *GRIA3*, *ASMT* и *AANAT* [21]. Исследование 2018 года Oishi et al. показало, что в печени крыс наблюдается гиперэкспрессия гена *PCK1* и гипоекспрессия генов *GCK* и *PKLR* [85]. Эти гены кодируют ферменты, участвующие в основных метаболических процессах, что может обуславливать связь с СОАС. Была также замечена гиперэкспрессия гена *SLC2A4* и гипоекспрессия гена *LEP* в белой жировой ткани крыс, что может быть связано с СОАС, поскольку оба гена также участвуют в метаболических процессах (табл. 2).

Таблица 2

Экспрессия генов при нарушениях сна

Table 2

Gene expression in sleep disorders

Ген	Патология	Организм	Ссылка
Гиперэкспрессия			
Ткань: мозг			
<i>DBP</i>	Депривация сна	Крысы	Cirelli C., 2006 [22]
<i>HSPA5</i>	Депривация сна	Мыши	Terao A., 2003 [86]
Ткань: кровь			
<i>PER1</i>	ASPS	Человек	Möller-Levet C. S., 2013 [87]; Takimoto M., 2005 [88]

<i>PER2, PER3</i>	ASPS, DSPS	Человек	Möller-Levet C. S., 2013 [87]; Takimoto M., 2005 [88]
<i>BHLHE40, CSNK1E</i>	ASPS	Человек	Möller-Levet C. S., 2013 [87];
<i>NR1D1</i>	ASPS, DSPS, RBD	Человек	Möller-Levet C. S., 2013 [87];
<i>NR1D2, NPAS2</i>	ASPS, DSPS	Человек	Möller-Levet C. S., 2013 [87];
<i>PROKR2</i>	Депривация сна	Человек	Möller-Levet C. S., 2013 [87]
<i>LINC02224, DUX4L9, TUSC3, GRM4, UTS2</i>	Бессонница	Человек	Mithani S., 2021 [89]; Mithani S., 2020 [90]
Ткань: скелетные мышцы			
<i>VEGF, MKI67</i>	СБН, COAC	Человек	Wåhlin-Larsson B., 2009 [91]
Ткань: печень			
<i>PCK1</i>	COAC	Крысы	Oishi K., 2018 [85]
Ткань: белая жировая ткань			
<i>SLC2A4</i>	COAC	Крысы	Oishi K., 2018 [85]
Гипоэкспрессия			
Ткань: мозг			
<i>EGR1, NTRK2, GRIA2, GRIA3</i>	Депривация сна	Крысы	Cirelli C., 2002 [21]
<i>CREB1</i>	Депривация сна	Крысы	Cirelli C., 2002 [21]; Guzman-Marin R., 2006 [92]
<i>ASMT, AANAT</i>	DSPS	Крысы	Cirelli C., 2002 [21]
<i>CREM</i>	Депривация сна	Крысы	Cirelli C., 2006 [22]
<i>BDNF</i>	Депривация сна	Крысы	Cirelli C., 2006 [22]; Guzman-Marin R., 2006 [92]
Ткань: кровь			
<i>RORA</i>	Депривация сна	Человек	Möller-Levet C. S., 2013 [87]
<i>TIMELESS, CRY2</i>	ASPS	Человек	Möller-Levet C. S., 2013 [87]
<i>BMAL1</i>	ASPS, DSPS, RBD	Человек	Möller-Levet C. S., 2013 [87]; Takimoto M., 2005 [88]
<i>GHRL</i>	COAC	Человек	Möller-Levet C. S., 2013 [87]
<i>PROK2, NCOR1</i>	Депривация сна	Человек	Möller-Levet C. S., 2013 [87]
<i>CLOCK</i>	ASPS, DSPS	Человек	Takimoto M., 2005 [88]
<i>CTXN2, CSMD1, SL-C12A1</i>	Бессонница	Человек	Mithani S., 2021 [89]; Mithani S., 2020 [90]
Ткань: печень			
<i>GCK, PKLR</i>	COAC	Крысы	Oishi K., 2018 [85]
Ткань: белая жировая ткань			
<i>LEP</i>	COAC	Крысы	Oishi K., 2018 [85]

Примечание: ASPS – синдром опережения фазы сна, DSPS – синдром задержки фазы сна, RBD – расстройство поведения в REM-фазе сна, СБН – синдром беспокойных ног, COAC – синдром обструктивного апноэ сна.

В части статей экспрессия генов рассматривалась в условиях циркадной ритмичности. Патологии были указаны в соответствии с информацией из баз данных GeneCards (<https://www.genecards.org>), STRINGDB (<https://string-db.org>) и Gene Ontology (<https://geneontology.org>). Таким образом, нарушения сна могут быть обусловлены aberrантной экспрессией довольно крупного пула генов, что было показано научных публикациях. Аберрантная экспрессия наблюдается не только в тканях головного мозга или крови, но и в скелетных мышцах [91], печени или белой жировой ткани [85], в зависимости от патологического контекста.

Генетическая регуляция циркадных ритмов и цикла сон/бодрствование. В соответствии с проанализированной информацией, были получены сведения об ОНВ [23, 24, 26–61] и генах [21, 22, 62–92], принимающих активное участие в регуляции циркадных ритмов и цикла сон/бодрствование.

Цикл сон/бодрствование представляет собой сложную систему, подчиняющуюся генетической и эпигенетической регуляции, вследствие чего в нарушения сна вовлечены все системы клеточной и молекулярной регуляции. Так, на уровне генетической регуляции основу представляют молекулярные «часы», базирующиеся на цикле обратной связи между транскрипцией и трансляцией «часовых» генов вкупе с посттрансляционными модификациями генетических продуктов [6].

Белки Bmal1 и Clock формируют гетеродимер и запускают «часовой механизм» во всём организме как факторы транскрипции. Данный гетеродимер является активатором транскрипции генов *PER* (1-3) и *CRY* (1-2), чьи производные – это белки-репрессоры, уровень которых растёт в течение дня. При депонировании достаточного уровня данных белков происходит формирование тримера с белком CKI для ингибирования гетеродимера Bmal1/Clock [6, 9, 17]. Это ингибирование длится вплоть до утра, когда происходит обратное ингибирование и протеолиз тримера Per/Cry/CKI. По окончании протеолиза запускается новый цикл транскрипции, формируя суточный ритм данных молекулярных «часов». Данная сеть генов находится под влиянием времени рассвета и заката [9, 14].

Недавно была обнаружена ещё одна петля обратной связи, опосредованная белками ROR α и REV-ERB α , регулирующими транскрипцию *BMAL1* и модулирующими экспрессию *CLOCK* вследствие конкуренции за сайт связывания RORE/RevRE в промоторе гена *BMAL1*. Таким образом, REV-ERB α при связывании с сайтом RORE/RevRE ингибирует транскрипцию *BMAL1*, а ROR α – активирует [6, 17].

На уровне эпигенетической регуляции основу представляет Sirt1 как NAD-зависимая гистондеацетилаза, являющаяся функциональным антагонистом Clock. Отмечалось, что Sirt1 действует на гены *CRY1*, *PER1* и *PER2* у мышей. Делеция *SIRT1* у мышиных моделей приводит к нарушению циркадных ритмов без возможности приспособиться к новому циклу освещения [9].

Мелатонин – метаболит триптофана, секретируемый эпифизом и выбрасываемый в кровь в течение суток под влиянием СХЯ [93]; является эндогенным синхронизатором центральных и периферических «часов» организма за счёт рецепторов мелатонина (MT1 и MT2) [77, 78], участвует в регуляции экспрессии «часовых» генов *PER1* и *NPAS2* [79] и может частично обратить вспять снижение уровней *BMAL1*, *SIRT1*, *CLOCK* и *PER2* по ходу старения. Мелатонин может усиливать экспрессию различных изоформ белка Sirt, что способствует гиперацетилированию гистона H3 в нервных стволовых клетках [94].

Некоторые авторы указывают на важность экспрессии рецептора мелатонина MT1 при задержке начала сна: его генетические варианты могут изменять поверхность рецепторов, препятствуя связыванию мелатонина [79]. Уровень метилирования *MTNR1A* был значительно ниже, а *MTNR1B* – выше у пациентов с депрессией по сравнению с контрольной группой. Депрессия сопровождается нарушениями сна по типу бессонницы или гиперсомнии [77].

Триптофан по ходу ферментативных реакций превращается в серотонин и затем – в мелатонин. *ASMT* и *AANAT* работают на стадии 2-х-этапного превращения серотонина в мелатонин

под контролем норадреналина [81, 94]. Дефицит *ASMT* свидетельствует о потенциальной роли в расстройствах сна у людей с аутизмом. Так, было установлено, что ОНВ rs5989681 в гене *ASMT* влиял на частоту ночных пробуждений, изменение ритма сна и температуру тела [79, 95].

С помощью базы данных STRINGDB была создана схема связей вышеперечисленных генов в соответствии с их функциями (рис. 4).

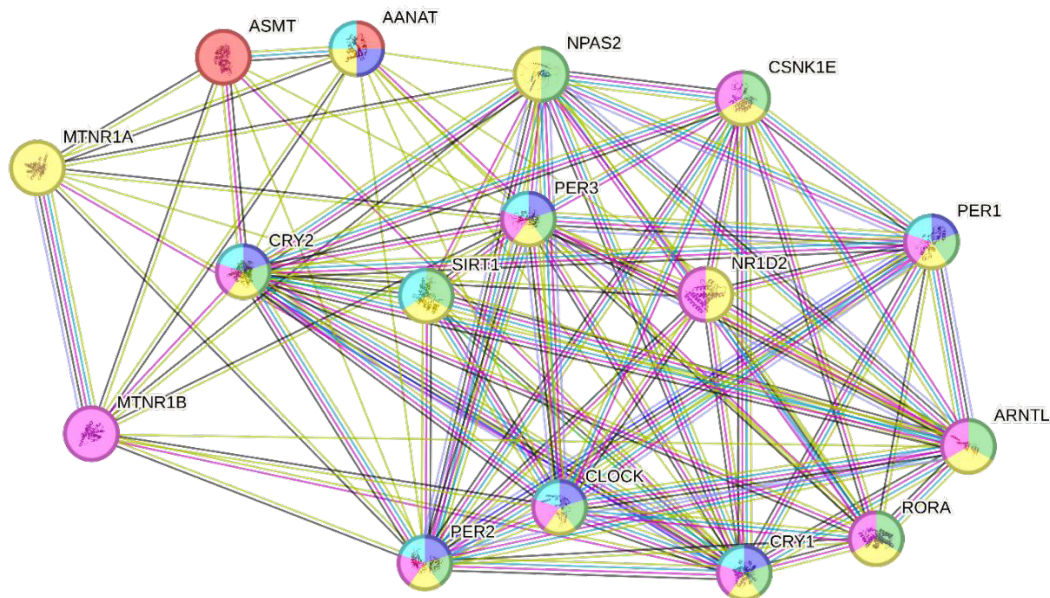


Рис. 4. Схема межгеновых взаимодействий в регуляции циркадных ритмов и цикла сна/бодрствования (цвет круга: красный – биосинтез мелатонина, синий – фотопериодизм, зелёный – циркадная регуляция экспрессии генов, жёлтый – циркадные ритмы, фиолетовый – регуляция циркадных ритмов, бирюзовый – ответ на световой сигнал)

Fig. 4. Scheme of intergenic interactions in the regulation of circadian rhythms and the sleep/wake cycle (circle color: red – melatonin biosynthesis, blue – photoperiodism, green – circadian regulation of gene expression, yellow – circadian rhythms, purple – regulation of circadian rhythms, turquoise – response to a light signal)

Говоря об особенностях нарушений сна, важно отметить их генетическую гетерогенность [4, 5]. Нарушения сна связаны между собой, и прогрессия одного расстройства ассоциируется с другим [18, 19, 20]. Отмечается комплексность действия и ассоциация нарушений сна с расстройствами развития нервной системы [8, 95, 96], нейродегенерацией [6, 10, 20, 97, 98, 99], расстройствами возбуждения [100], риском инсульта [15], бруксизмом во сне [19, 79], хронической послеоперационной болью [101] и эпилепсией [11, 16]. Наблюдается коморбидность нарушений сна в отношении вышеперечисленных патологий, также периодически при хронической обструктивной болезни лёгких (ХОБЛ) [102]. Имеет место двунаправленное взаимодействие между нарушением сна и конкретной патологией [10, 20]. В эпидемиологической картине нарушений сна наблюдается половой диморфизм [4, 5, 13]. Могут быть симптоматически схожи с конкретной группой патологий [11, 16, 18, 100].

Нарушения сна являются генетически гетерогенными расстройствами с половым диморфизмом и симптоматическими сходствами, чаще всего действующими комплексно в условиях конкретной патологии, выступая в качестве коморбидных состояний с двунаправленным характером взаимодействия по отношению к конкретной патологии. Возникает высокая потребность в поиске биомаркеров, способных точно диагностировать данный тип расстройств. Потенциально такими биомаркерами могут быть ОНВ и абберантно экспрессируемые в условиях

нарушений сна гены вследствие своей вовлечённости в генетическую регуляцию циркадных ритмов и цикла сон/бодрствование.

Таким образом, циркадные ритмы и цикл сон/бодрствование подчиняются генетической и эпигенетической регуляции. Гены формируют между собой сложную сеть взаимодействий, благодаря которой обеспечивается целостность и синхронность работы системы регуляции циркадных ритмов и цикла сон/бодрствование. Однако сама система также требует контроля, с чем справляется Sirt1 [9, 17] и SKIε [6, 9, 14].

Заключение

В работе была рассмотрена имеющаяся информация о генетической и, частично, эпигенетической регуляции циркадных ритмов и цикла сон/бодрствование. Циркадные ритмы и цикл сон/бодрствование зависят от работы группы «часовых» генов, выстраивающих между собой сложную сеть взаимодействий. Данная группа генов подчиняется эпигенетической регуляции со стороны других генов. По причине нарушения регуляции циркадных ритмов и цикла сон/бодрствование возникают нарушения сна, представляющие собой сложно поддающуюся диагностике группу патологий. В связи с этим необходимо идентифицировать биомаркеры данной группы патологий. Предполагается, что аберрантно экспрессируемые в условиях нарушений сна гены и ОНВ, представленные ранее, могут быть использованы в качестве биомаркеров по причине их участия в генетической регуляции циркадных ритмов и цикла сон/бодрствование и влияния на фенотипические особенности сна.

Литература

1. Lasch K, Joish VN, Zhu Y, et al. Validation of the sleep impact scale in patients with major depressive disorder and insomnia. *Curr. Med. Res. Opin.* 2009;25(7):1699–1710. DOI: 10.1185/03007990902973201.
2. Gauld C, Lopez R, Geoffroy PA, et al. A systematic analysis of ICSD-3 diagnostic criteria and proposal for further structured iteration. *Sleep Med. Rev.* 2021;58: 101439. DOI: 10.1016/j.smrv.2021.101439.
3. Pevernagie D. Future Treatment of Sleep Disorders: Syndromic Approach Versus Management of Treatable Traits? *Sleep Med. Clin.* 2021;16(3):465–473. DOI: 10.1016/j.jsmc.2021.05.005.
4. Garfield V. Sleep duration: A review of genome-wide association studies (GWAS) in adults from 2007 to 2020. *Sleep Med. Rev.* 2021;56:101413. DOI: 10.1016/j.smrv.2020.101413.
5. Madrid-Valero JJ, Gregory AM. Behaviour genetics and sleep: A narrative review of the last decade of quantitative and molecular genetic research in humans. *Sleep Med. Rev.* 2023;69:101769. DOI: 10.1016/j.smrv.2023.101769.
6. Steele TA, St Louis EK, Videnovic A, Auger RR. Circadian Rhythm Sleep–Wake Disorders: a Contemporary Review of Neurobiology, Treatment, and Dysregulation in Neurodegenerative Disease. *Neurotherapeutics.* 2021;18(1):53–74. DOI: 10.1007/s13311-021-01031-8.
7. Elgart M, Redline S, Sofer T. Machine and Deep Learning in Molecular and Genetic Aspects of Sleep Research. *Neurotherapeutics.* 2021;18(1):228–243. DOI: 10.1007/s13311-021-01014-9.
8. Dodet P, Sanapo F, Leu-Semenescu S, et al. Sleep Disorders in Adults with Prader–Willi Syndrome: Review of the Literature and Clinical Recommendations Based on the Experience of the French Reference Centre. *J. Clin. Med.* 2022;11(7):1986. DOI: 10.3390/jcm11071986.
9. Mehramiz M, Porter T, Laws SM, Rainey-Smith SR. Sleep, Sirtuin 1 and Alzheimer’s disease: A review. *Aging Brain.* 2022;2:100050. DOI: 10.1016/j.nbas.2022.100050.
10. Carroll CM, Benca RM. Upsetting the Balance: How Modifiable Risk Factors Contribute to the Progression of Alzheimer’s Disease. *Biomolecules.* 2024;14(3):274. DOI: 10.3390/biom14030274.
11. el Youssef N, Marchi A, Bartolomei F, et al. Sleep and epilepsy: A clinical and pathophysiological overview. *Rev. Neurol. (Paris).* 2023;179(7):687–702. DOI: 10.1016/j.neurol.2023.07.006.
12. Dziadkowiak E, Chojdak-Jukasiewicz J, Olejniczak P, Paradowski B. Regulation of microRNA expression in sleep disorders in patients with epilepsy. *Int. J. Mol. Sci.* 2021;22(14):7370. DOI: 10.3390/ijms22147370.
13. Paz V, Dashti HS, Burgess S, Garfield V. Selection of genetic instruments in Mendelian randomisation studies of sleep traits. *Sleep Med.* 2023;112:342–351. DOI: 10.1016/j.sleep.2023.10.036.

14. BaHammam AS, Pirzada A. Timing Matters: The Interplay between Early Mealtime, Circadian Rhythms, Gene Expression, Circadian Hormones, and Metabolism—A Narrative Review. *Clocks Sleep*. 2023;5(3):507–535. DOI: 10.3390/clockssleep5030034.
15. Baillieux S, Denis C, Barateau L, et al. The multifaceted aspects of sleep and sleep-wake disorders following stroke. *Rev. Neurol. (Paris)*. 2023;179(7):782–792. DOI: 10.1016/j.neurol.2023.08.004.
16. Liu WK, Kothare S, Jain S. Sleep and Epilepsy. *Semin. Pediatr. Neurol.* 2023;48:101087. DOI: 10.1016/j.spen.2023.101087.
17. Salminen A. Aryl hydrocarbon receptor (AhR) impairs circadian regulation: Impact on the aging process. *Ageing Res. Rev.* 2023;87:101928. DOI: 10.1016/j.arr.2023.101928.
18. Mațotă A-M, Bordeianu A, Severin E, Jidovu A. Exploring the Literature on Narcolepsy: Insights into the Sleep Disorder That Strikes during the Day. *NeuroSci*. 2023;4(4):263–279. DOI: 10.3390/neurosci4040022.
19. Kuang B, Li D, Lobbezoo F, et al. Associations between sleep bruxism and other sleep-related disorders in adults: a systematic review. *Sleep Med*. 2022;89:31–47. DOI: 10.1016/j.sleep.2021.11.008.
20. Lajoie AC, Lafontaine AL, Kimoff RJ, Kaminska M. Obstructive sleep apnea in neurodegenerative disorders: Current evidence in support of benefit from sleep apnea treatment. *J. Clin. Med.* 2020;9(2):297. DOI: 10.3390/jcm9020297.
21. Cirelli C. How sleep deprivation affects gene expression in the brain: a review of recent findings. *J. Appl. Physiol. (1985)*. 2002;92(1):394–400. DOI: 10.1152/jappl.2002.92.1.394.
22. Cirelli C, Faraguna U, Tononi G. Changes in brain gene expression after long-term sleep deprivation. *J. Neurochem*. 2006;98(5):1632–1645. DOI: 10.1111/j.1471-4159.2006.04058.x.
23. Lane JM, Vlasac I, Anderson SG, et al. Genome-wide association analysis identifies novel loci for chronotype in 100,420 individuals from the UK Biobank. *Nat. Commun.* 2016;7:10889. DOI: 10.1038/ncomms10889.
24. Chang AM, Duffy JF, Buxton OM, et al. Chronotype Genetic Variant in PER2 is Associated with Intrinsic Circadian Period in Humans. *Sci. Rep.* 2019;9(1):5350. DOI: 10.1038/s41598-019-41712-1.
25. Pinilla L, Barbé F, de Gonzalo-Calvo D. MicroRNAs to guide medical decision-making in obstructive sleep apnea: A review. *Sleep Med. Rev.* 2021;59:101458. DOI: 10.1016/j.smrv.2021.101458.
26. Han F, Faraco J, Dong XS, et al. Genome wide analysis of narcolepsy in China implicates novel immune loci and reveals changes in association prior to versus after the 2009 H1N1 influenza pandemic. *PLoS Genet*. 2013;9(10):e1003880. DOI: 10.1371/journal.pgen.1003880.
27. Toffoli M, Dreussi E, Cecchin E, et al. SNCA 3'UTR genetic variants in patients with Parkinson's disease and REM sleep behavior disorder. *Neurol. Sci.* 2017;38(7):1233–1240. DOI: 10.1007/s10072-017-2945-2.
28. Hida A, Kitamura S, Katayose Y, et al. Screening of clock gene polymorphisms demonstrates association of a PER3 polymorphism with morningness-eveningness preference and circadian rhythm sleep disorder. *Sci. Rep.* 2014;4:6309. DOI: 10.1038/srep06309.
29. Mansour HA, Wood J, Chowdari KV, et al. Associations between period 3 gene polymorphisms and sleep-/chronotype-related variables in patients with late-life insomnia. *Chronobiol. Int.* 2017;34(5):624–631. DOI: 10.1080/07420528.2017.1287083.
30. Kripke DF, Kline LE, Nievergelt CM, et al. Genetic variants associated with sleep disorders. *Sleep Med*. 2015;16(2):217–224. DOI: 10.1016/j.sleep.2014.11.003.
31. Jansen PR, Watanabe K, Stringer S, et al. Genome-wide analysis of insomnia in 1,331,010 individuals identifies new risk loci and functional pathways. *Nat. Genet.* 2019;51(3):394–403. DOI: 10.1038/s41588-018-0333-3.
32. Lane JM, Jones SE, Dashti HS, et al. Biological and clinical insights from genetics of insomnia symptoms. *Nat. Genet.* 2019;51(3):387–393. DOI: 10.1038/s41588-019-0361-7.
33. Song W, Torous J, Kossowsky J, et al. Genome-wide association analysis of insomnia using data from Partners Biobank. *Sci. Rep.* 2020;10(1):6928. doi:10.1038/s41598-020-63792-0.
34. Winkelmann J, Schormair B, Lichtner P, et al. Genome-wide association study of restless legs syndrome identifies common variants in three genomic regions. *Nat. Genet.* 2007;39(8):1000–1006. DOI: 10.1038/ng2099.
35. Гафаров В.В., Громова Е.А., Гагулин И.В. и др. Ассоциация нарушений сна с различными полиморфными вариантами гена 5-HTTLPR SNP rs25531 A>G у людей в возрасте 25-44 лет. *Неврология, нейропсихиатрия, психосоматика*. 2023;15(1):43–49. DOI: 10.14412/2074-2711-2023-1-43-49.

36. Kripke DF, Shadan FF, Dawson A, et al. Genotyping sleep disorders patients. *Psychiatry Investig.* 2010;7(1):36-42. DOI: 10.4306/pi.2010.7.1.36.
37. Benedetti F, Dallaspezia S, Fulgosi MC, et al. Actimetric evidence that CLOCK 3111 T/C SNP influences sleep and activity patterns in patients affected by bipolar depression. *Am. J. Med. Genet. B Neuropsychiatr. Genet.* 2007;144B(5):631-635. DOI: 10.1002/ajmg.b.30475.
38. Raptis DG, Vavougiou GD, Siachpazidou DI, et al. Intergenic SNPs in Obstructive Sleep Apnea Syndrome: Revealing Metabolic, Oxidative Stress and Immune-Related Pathways. *Diagnostics (Basel).* 2021;11(10):1753. DOI: 10.3390/diagnostics11101753.
39. Ban HJ, Kim SC, Seo J, et al. Genetic and metabolic characterization of insomnia. *PLoS One.* 2011;6(4):e18455. DOI: 10.1371/journal.pone.0018455.
40. Byrne EM, Johnson J, McRae AF, et al. A genome-wide association study of caffeine-related sleep disturbance: confirmation of a role for a common variant in the adenosine receptor. *Sleep.* 2012;35(7):967-975. DOI: 10.5665/sleep.1962.
41. Stefansson H, Rye DB, Hicks A, et al. A genetic risk factor for periodic limb movements in sleep. *N. Engl. J. Med.* 2007;357(7):639-647. DOI: 10.1056/NEJMoa072743.
42. Schormair B, Kemlink D, Roeske D, et al. PTPRD (protein tyrosine phosphatase receptor type delta) is associated with restless legs syndrome. *Nat. Genet.* 2008;40(8):946-948. DOI: 10.1038/ng.190.
43. Patel SR, Goodloe R, De G, et al. Association of genetic loci with sleep apnea in European Americans and African-Americans: the Candidate Gene Association Resource (CARE). *PLoS One.* 2012;7(11):e48836. DOI: 10.1371/journal.pone.0048836.
44. Tafti M, Hor H, Dauvilliers Y, et al. DQB1 locus alone explains most of the risk and protection in narcolepsy with cataplexy in Europe. *Sleep.* 2014;37(1):19-25. DOI: 10.5665/sleep.3300.
45. Miyagawa T, Kawashima M, Nishida N, et al. Variant between CPT1B and CHKB associated with susceptibility to narcolepsy. *Nat. Genet.* 2008;40(11):1324-1328. DOI: 10.1038/ng.231.
46. Khor SS, Miyagawa T, Toyoda H, et al. Genome-wide association study of HLA-DQB1*06:02 negative essential hypersomnia. *PeerJ.* 2013;1:e66. DOI: 10.7717/peerj.66.
47. Hallmayer J, Faraco J, Lin L, et al. Narcolepsy is strongly associated with the T-cell receptor alpha locus. *Nat. Genet.* 2009;41(6):708-711. DOI: 10.1038/ng.372.
48. Miyagawa T, Honda M, Kawashima M, et al. Polymorphism located in TCRA locus confers susceptibility to essential hypersomnia with HLA-DRB1*1501-DQB1*0602 haplotype. *J. Hum. Genet.* 2010;55(1):63-65. DOI: 10.1038/jhg.2009.118.
49. Han F, Lin L, Li J, et al. TCRA, P2RY11, and CPT1B/CHKB associations in Chinese narcolepsy. *Sleep Med.* 2012;13(3):269-272. DOI: 10.1016/j.sleep.2011.06.020.
50. Kornum BR, Kawashima M, Faraco J, et al. Common variants in P2RY11 are associated with narcolepsy. *Nat. Genet.* 2011;43(1):66-71. DOI: 10.1038/ng.734.
51. Faraco J, Lin L, Kornum BR, et al. ImmunoChip study implicates antigen presentation to T cells in narcolepsy. *PLoS Genet.* 2013;9(2):e1003270. DOI: 10.1371/journal.pgen.1003270.
52. Ollila HM, Sharon E, Lin L, et al. Narcolepsy risk loci outline role of T cell autoimmunity and infectious triggers in narcolepsy. *Nat. Commun.* 2023;14(1):2709. DOI: 10.1038/s41467-023-36120-z.
53. Denis D, French CC, Rowe R, et al. A twin and molecular genetics study of sleep paralysis and associated factors. *J. Sleep Res.* 2015;24(4):438-446. DOI: 10.1111/jsr.12282.
54. Jones SE, Tyrrell J, Wood AR, et al. Genome-Wide Association Analyses in 128,266 Individuals Identifies New Morningness and Sleep Duration Loci. *PLoS Genet.* 2016;12(8):e1006125. DOI: 10.1371/journal.pgen.1006125.
55. Hu Y, Shmygelska A, Tran D, et al. GWAS of 89,283 individuals identifies genetic variants associated with self-reporting of being a morning person. *Nat. Commun.* 2016;7:10448. DOI: 10.1038/ncomms10448.
56. Kichaev G, Bhatia G, Loh PR, et al. Leveraging Polygenic Functional Enrichment to Improve GWAS Power. *Am. J. Hum. Genet.* 2019;104(1):65-75. DOI: 10.1016/j.ajhg.2018.11.008.
57. Jones SE, Lane JM, Wood AR, et al. Genome-wide association analyses of chronotype in 697,828 individuals provides insights into circadian rhythms. *Nat. Commun.* 2019;10(1):343. DOI: 10.1038/s41467-018-08259-7.
58. Noordam R, Bos MM, Wang H, et al. Multi-ancestry sleep-by-SNP interaction analysis in 126,926 individuals reveals lipid loci stratified by sleep duration. *Nat. Commun.* 2019;10(1):5121. DOI: 10.1038/s41467-019-12958-0.

59. Byrne EM, Gehrman PR, Medland SE, et al. A genome-wide association study of sleep habits and insomnia. *Am. J. Med. Genet. B Neuropsychiatr. Genet.* 2013;162B(5):439-451. DOI: 10.1002/ajmg.b.32168.
60. Krohn L, Wu RYJ, Heilbron K, et al. Fine-Mapping of SNCA in Rapid Eye Movement Sleep Behavior Disorder and Overt Synucleinopathies. *Ann. Neurol.* 2020;87(4):584-598. DOI: 10.1002/ana.25687.
61. Sakurada K, Konta T, Takahashi S, et al. Circadian Clock Gene Polymorphisms and Sleep-Onset Problems in a Population-Based Cohort Study: The Yamagata Study. *Tohoku J. Exp. Med.* 2021;255(4):325-331. DOI: 10.1620/tjem.255.325.
62. Cirelli C, Tononi G. Gene expression in the brain across the sleep-waking cycle. *Brain Res.* 2000;885(2):303-321. DOI: 10.1016/S0006-8993(00)03008-0.
63. Cirelli C, Tononi G. Differential expression of plasticity-related genes in waking and sleep and their regulation by the noradrenergic system. *J. Neurosci.* 2000;20(24):9187-9194. DOI: 10.1523/JNEUROSCI.20-24-09187.2000.
64. Cirelli C, Tononi G. Differences in gene expression between sleep and waking as revealed by mRNA differential display. *Brain Res. Mol. Brain Res.* 1998;56(1-2):293-305. DOI: 10.1016/S0169-328X(98)00057-6.
65. Cirelli C, Tononi G. Differences in brain gene expression between sleep and waking as revealed by mRNA differential display and cDNA microarray technology. *J. Sleep Res.* 1999;8(1):44-52. DOI: 10.1046/j.1365-2869.1999.00008.x.
66. Cirelli C, Gutierrez CM, Tononi G. Extensive and divergent effects of sleep and wakefulness on brain gene expression. *Neuron.* 2004;41(1):35-43. DOI: 10.1016/S0896-6273(03)00814-6.
67. Ackermann K, Plomp R, Lao O, et al. Effect of sleep deprivation on rhythms of clock gene expression and melatonin in humans. *Chronobiol. Int.* 2013;30(7):901-909. DOI: 10.3109/07420528.2013.784773.
68. Shi S, Hida A, McGuinness OP, et al. Circadian clock gene Bmal1 is not essential; functional replacement with its paralog, Bmal2. *Curr. Biol.* 2010;20(4):316-321. DOI: 10.1016/j.cub.2009.12.034.
69. Hogenesch JB, Gu YZ, Jain S, Bradfield CA. The basic-helix-loop-helix-PAS orphan MOP3 forms transcriptionally active complexes with circadian and hypoxia factors. *Proc. Natl. Acad. Sci. U. S. A.* 1998;95(10):5474-5479. DOI: 10.1073/pnas.95.10.5474.
70. Gekakis N, Staknis D, Nguyen HB, et al. Role of the CLOCK protein in the mammalian circadian mechanism. *Science.* 1998;280(5369):1564-1569. DOI: 10.1126/science.280.5369.1564.
71. Reick M, Garcia JA, Dudley C, McKnight SL. NPAS2: an analog of clock operative in the mammalian forebrain. *Science.* 2001;293(5529):506-509. DOI: 10.1126/science.1060699.
72. van der Horst GT, Muijtjens M, Kobayashi K, et al. Mammalian Cry1 and Cry2 are essential for maintenance of circadian rhythms. *Nature.* 1999;398(6728):627-630. DOI: 10.1038/19323.
73. Preitner N, Damiola F, Lopez-Molina L, et al. The orphan nuclear receptor REV-ERB α controls circadian transcription within the positive limb of the mammalian circadian oscillator. *Cell.* 2002;110(2):251-260. DOI: 10.1016/S0092-8674(02)00825-5.
74. Sato TK, Panda S, Miraglia LJ, et al. A functional genomics strategy reveals Rora as a component of the mammalian circadian clock. *Neuron.* 2004;43(4):527-537. DOI: 10.1016/j.neuron.2004.07.018.
75. Asher G, Gatfield D, Stratmann M, et al. SIRT1 regulates circadian clock gene expression through PER2 deacetylation. *Cell.* 2008;134(2):317-328. DOI: 10.1016/j.cell.2008.06.050.
76. Chang HC, Guarente L. SIRT1 mediates central circadian control in the SCN by a mechanism that decays with aging. *Cell.* 2013;153(7):1448-1460. DOI: 10.1016/j.cell.2013.05.027.
77. Lesicka M, Dmitrzak-Weglars M, Jablonska E, et al. Methylation of melatonin receptors in patients with unipolar and bipolar depression. *Mech. Ageing Dev.* 2023;211:111776. DOI: 10.1016/j.mad.2023.111776.
78. Gaio DC, Sebastiani AM, do Nascimento Meger M, et al. Association between genetic polymorphisms in the melatonin receptor type 1 A gene and sleep bruxism. *Arch. Oral Biol.* 2022;144:105565. DOI: 10.1016/j.archoralbio.2022.105565.
79. Ballester-Navarro P, Martínez-Madrid MJ, Javaloyes-Sanchis A, et al. Interplay of circadian clock and melatonin pathway gene variants in adults with autism, intellectual disability and sleep problems. *Research in Autism Spectrum Disorders.* 2021;81:101715. DOI: 10.1016/j.rasd.2020.101715.
80. Liu T, Borjigin J. N-acetyltransferase is not the rate-limiting enzyme of melatonin synthesis at night. *J. Pineal Res.* 2005;39(1):91-96. DOI: 10.1111/j.1600-079X.2005.00223.x.
81. Qiu J, Zhang J, Zhou Y, et al. MicroRNA-7 inhibits melatonin synthesis by acting as a linking molecule between leptin and norepinephrine signaling pathways in pig pineal gland. *J. Pineal Res.* 2019;66(3):e12552. DOI: 10.1111/jpi.12552.

82. Medori R, Tritschler HJ, LeBlanc A, et al. Fatal familial insomnia, a prion disease with a mutation at codon 178 of the prion protein gene. *N. Engl. J. Med.* 1992;326(7):444-449. DOI: 10.1056/NEJM199202133260704.
83. Peyron C, Faraco J, Rogers W, et al. A mutation in a case of early onset narcolepsy and a generalized absence of hypocretin peptides in human narcoleptic brains. *Nat. Med.* 2000;6(9):991-997. DOI: 10.1038/79690.
84. Tasker R, Rowlands J, Ahmed Z, Di Pietro V. Co-Expression Network Analysis of Micro-RNAs and Proteins in the Alzheimer's Brain: A Systematic Review of Studies in the Last 10 Years. *Cells.* 2021;10(12):3479. DOI: 10.3390/cells10123479.
85. Oishi K, Ohyama S, Higo-Yamamoto S. Chronic sleep disorder induced by psychophysiological stress induces glucose intolerance without adipose inflammation in mice. *Biochem. Biophys. Res. Commun.* 2018;495(4):2616-2621. DOI: 10.1016/j.bbrc.2017.12.158.
86. Terao A, Steininger TL, Hyder K, et al. Differential increase in the expression of heat shock protein family members during sleep deprivation and during sleep. *Neuroscience.* 2003;116(1):187-200. DOI: 10.1016/s0306-4522(02)00695-4.
87. Möller-Levet CS, Archer SN, Bucca G, et al. Effects of insufficient sleep on circadian rhythmicity and expression amplitude of the human blood transcriptome. *Proc. Natl. Acad. Sci. U. S. A.* 2013;110(12):E1132-E1141. DOI: 10.1073/pnas.1217154110.
88. Takimoto M, Hamada A, Tomoda A, et al. Daily expression of clock genes in whole blood cells in healthy subjects and a patient with circadian rhythm sleep disorder. *Am. J. Physiol. Regul. Integr. Comp. Physiol.* 2005;289(5):R1273-R1279. DOI: 10.1152/ajpregu.00126.2005.
89. Mithani S, Yun S, Leete JJ, et al. Whole blood transcriptome analysis using RNA sequencing in individuals with insomnia disorder and good sleepers: a pilot study. *Sleep Med.* 2021;80:1-8. DOI: 10.1016/j.sleep.2021.01.013.
90. Mithani S, Yun S, Pattinson C, et al. 0021 RNA Sequencing Reveals Transcriptomic Changes in Individuals with Insomnia. *Sleep.* 2020;43(1):A8–A9. DOI: 10.1093/sleep/zsaa056.020.
91. Wåhlin-Larsson B, Ulfberg J, Aulin KP, Kadi F. The expression of vascular endothelial growth factor in skeletal muscle of patients with sleep disorders. *Muscle Nerve.* 2009;40(4):556-561. DOI: 10.1002/mus.21357.
92. Guzman-Marin R, Ying Z, Suntsova N, et al. Suppression of hippocampal plasticity-related gene expression by sleep deprivation in rats. *J. Physiol.* 2006;575(Pt 3):807-819. DOI:10.1113/jphysiol.2006.115287.
93. Quera-Salva MA, Kilic-Huck U, Vecchierini MF. Melatonin (MEL) and its use in circadian rhythm sleep-wake disorders: Recommendations of the French Medical and Research Sleep Society (SFRMS). *Rev. Neurol. (Paris).* 2021;177(3):235–244. DOI: 10.1016/j.neurol.2020.07.021.
94. Alamdari AF, Rahnemayan S, Rajabi H, et al. Melatonin as a promising modulator of aging related neurodegenerative disorders: Role of microRNAs. *Pharmacol. Res.* 2021;173:105839. DOI: 10.1016/j.phrs.2021.105839.
95. Shelton AR, Malow B. Neurodevelopmental Disorders Commonly Presenting with Sleep Disturbances. *Neurotherapeutics.* 2021;18(1):156-169. DOI: 10.1007/s13311-020-00982-8.
96. Coulson RL, Mourrain P, Wang GX. Sleep deficiency as a driver of cellular stress and damage in neurological disorders. *Sleep Med. Rev.* 2022;63:101616. DOI: 10.1016/j.smrv.2022.101616.
97. Feybesse C, Chokron S, Tordjman S. Melatonin in Neurodevelopmental Disorders: A Critical Literature Review. *Antioxidants (Basel).* 2023;12(11):2017. DOI: 10.3390/antiox12112017.
98. Taximaimaiti R, Luo X, Wang XP. Pharmacological and Non-pharmacological Treatments of Sleep Disorders in Parkinson's Disease. *Curr. Neuropharmacol.* 2021;19(12):2233-2249. DOI: 10.2174/1570159X19666210517115706.
99. Pressman MR. Disorders of Arousal and timing of the first period of slow wave sleep: Clinical and forensic implications. *Sleep Medicine: X.* 2022;4:100057. DOI: 10.1016/j.sleepx.2022.100057.
100. Varallo G, Giusti EM, Manna C, et al. Sleep disturbances and sleep disorders as risk factors for chronic postsurgical pain: A systematic review and meta-analysis. *Sleep Med. Rev.* 2022;63:101630. DOI: 10.1016/j.smrv.2022.101630.
101. Titze-de-Almeida R, Titze-de-Almeida SS, Ferreira GG, et al. microRNA signatures in prodromal REM sleep behavior disorder and early Parkinson's disease as noninvasive biomarkers. *Sleep Med.* 2021;78:160-168. DOI: 10.1016/j.sleep.2020.12.012.
102. Кошкина М.Ю., Горбунов В.В., Аксенова Т.А. и др. Некоторые вентиляционные расстройства у пациентов с хронической обструктивной болезнью легких в зависимости от наличия синдрома обструктивного апноэ сна. *Сибирское медицинское обозрение.* 2015;(6):55-58.

References

1. Lasch K, Joish VN, Zhu Y, et al. Validation of the sleep impact scale in patients with major depressive disorder and insomnia. *Curr. Med. Res. Opin.* 2009;25(7):1699–1710. DOI: 10.1185/03007990902973201.
2. Gauld C, Lopez R, Geoffroy PA, et al. A systematic analysis of ICSD-3 diagnostic criteria and proposal for further structured iteration. *Sleep Med. Rev.* 2021;58: 101439. DOI: 10.1016/j.smrv.2021.101439.
3. Pevernagie D. Future Treatment of Sleep Disorders: Syndromic Approach Versus Management of Treatable Traits? *Sleep Med. Clin.* 2021;16(3):465–473. DOI: 10.1016/j.jsmc.2021.05.005.
4. Garfield V. Sleep duration: A review of genome-wide association studies (GWAS) in adults from 2007 to 2020. *Sleep Med. Rev.* 2021;56:101413. DOI: 10.1016/j.smrv.2020.101413.
5. Madrid-Valero JJ, Gregory AM. Behaviour genetics and sleep: A narrative review of the last decade of quantitative and molecular genetic research in humans. *Sleep Med. Rev.* 2023;69:101769. DOI: 10.1016/j.smrv.2023.101769.
6. Steele TA, St Louis EK, Videnovic A, Auger RR. Circadian Rhythm Sleep–Wake Disorders: a Contemporary Review of Neurobiology, Treatment, and Dysregulation in Neurodegenerative Disease. *Neurotherapeutics.* 2021;18(1):53–74. DOI: 10.1007/s13311-021-01031-8.
7. Elgart M, Redline S, Sofer T. Machine and Deep Learning in Molecular and Genetic Aspects of Sleep Research. *Neurotherapeutics.* 2021;18(1):228–243. DOI: 10.1007/s13311-021-01014-9.
8. Dodet P, Sanapo F, Leu-Semenescu S, et al. Sleep Disorders in Adults with Prader–Willi Syndrome: Review of the Literature and Clinical Recommendations Based on the Experience of the French Reference Centre. *J. Clin. Med.* 2022;11(7):1986. DOI: 10.3390/jcm11071986.
9. Mehramiz M, Porter T, Laws SM, Rainey-Smith SR. Sleep, Sirtuin 1 and Alzheimer’s disease: A review. *Aging Brain.* 2022;2:100050. DOI: 10.1016/j.nbas.2022.100050.
10. Carroll CM, Benca RM. Upsetting the Balance: How Modifiable Risk Factors Contribute to the Progression of Alzheimer’s Disease. *Biomolecules.* 2024;14(3):274. DOI: 10.3390/biom14030274.
11. el Youssef N, Marchi A, Bartolomei F, et al. Sleep and epilepsy: A clinical and pathophysiological overview. *Rev. Neurol. (Paris).* 2023;179(7):687–702. DOI: 10.1016/j.neurol.2023.07.006.
12. Dziadkowiak E, Chojdak-Jukasiewicz J, Olejniczak P, Paradowski B. Regulation of microRNA expression in sleep disorders in patients with epilepsy. *Int. J. Mol. Sci.* 2021;22(14):7370. DOI: 10.3390/ijms22147370.
13. Paz V, Dashti HS, Burgess S, Garfield V. Selection of genetic instruments in Mendelian randomisation studies of sleep traits. *Sleep Med.* 2023;112:342–351. DOI: 10.1016/j.sleep.2023.10.036.
14. BaHammam AS, Pirezada A. Timing Matters: The Interplay between Early Mealtime, Circadian Rhythms, Gene Expression, Circadian Hormones, and Metabolism—A Narrative Review. *Clocks Sleep.* 2023;5(3):507–535. DOI: 10.3390/clockssleep5030034.
15. Baillieux S, Denis C, Barateau L, et al. The multifaceted aspects of sleep and sleep-wake disorders following stroke. *Rev. Neurol. (Paris).* 2023;179(7):782–792. DOI: 10.1016/j.neurol.2023.08.004.
16. Liu WK, Kothare S, Jain S. Sleep and Epilepsy. *Semin. Pediatr. Neurol.* 2023;48:101087. DOI: 10.1016/j.spen.2023.101087.
17. Salminen A. Aryl hydrocarbon receptor (AhR) impairs circadian regulation: Impact on the aging process. *Ageing Res. Rev.* 2023;87:101928. DOI: 10.1016/j.arr.2023.101928.
18. Mațoță A-M, Bordeianu A, Severin E, Jidovu A. Exploring the Literature on Narcolepsy: Insights into the Sleep Disorder That Strikes during the Day. *NeuroSci.* 2023;4(4):263–279. DOI: 10.3390/neurosci4040022.
19. Kuang B, Li D, Lobbezoo F, et al. Associations between sleep bruxism and other sleep-related disorders in adults: a systematic review. *Sleep Med.* 2022;89:31–47. DOI: 10.1016/j.sleep.2021.11.008.
20. Lajoie AC, Lafontaine AL, Kimoff RJ, Kaminska M. Obstructive sleep apnea in neurodegenerative disorders: Current evidence in support of benefit from sleep apnea treatment. *J. Clin. Med.* 2020;9(2):297. DOI: 10.3390/jcm9020297.
21. Cirelli C. How sleep deprivation affects gene expression in the brain: a review of recent findings. *J. Appl. Physiol. (1985)* 2002;92(1):394–400. DOI: 10.1152/jappl.2002.92.1.394.
22. Cirelli C, Faraguna U, Tononi G. Changes in brain gene expression after long-term sleep deprivation. *J. Neurochem.* 2006;98(5):1632–1645. DOI: 10.1111/j.1471-4159.2006.04058.x.
23. Lane JM, Vlasac I, Anderson SG, et al. Genome-wide association analysis identifies novel loci for chronotype in 100,420 individuals from the UK Biobank. *Nat. Commun.* 2016;7:10889. DOI: 10.1038/ncomms10889.

24. Chang AM, Duffy JF, Buxton OM, et al. Chronotype Genetic Variant in PER2 is Associated with Intrinsic Circadian Period in Humans. *Sci. Rep.* 2019;9(1):5350. DOI: 10.1038/s41598-019-41712-1.
25. Pinilla L, Barbé F, de Gonzalo-Calvo D. MicroRNAs to guide medical decision-making in obstructive sleep apnea: A review. *Sleep Med. Rev.* 2021;59:101458. DOI: 10.1016/j.smrv.2021.101458.
26. Han F, Faraco J, Dong XS, et al. Genome wide analysis of narcolepsy in China implicates novel immune loci and reveals changes in association prior to versus after the 2009 H1N1 influenza pandemic. *PLoS Genet.* 2013;9(10):e1003880. DOI: 10.1371/journal.pgen.1003880.
27. Toffoli M, Dreussi E, Cecchin E, et al. SNCA 3'UTR genetic variants in patients with Parkinson's disease and REM sleep behavior disorder. *Neurol. Sci.* 2017;38(7):1233–1240. DOI: 10.1007/s10072-017-2945-2.
28. Hida A, Kitamura S, Katayose Y, et al. Screening of clock gene polymorphisms demonstrates association of a PER3 polymorphism with morningness-eveningness preference and circadian rhythm sleep disorder. *Sci. Rep.* 2014;4:6309. DOI: 10.1038/srep06309.
29. Mansour HA, Wood J, Chowdari KV, et al. Associations between period 3 gene polymorphisms and sleep-/chronotype-related variables in patients with late-life insomnia. *Chronobiol. Int.* 2017;34(5):624–631. DOI: 10.1080/07420528.2017.1287083.
30. Kripke DF, Kline LE, Nievergelt CM, et al. Genetic variants associated with sleep disorders. *Sleep Med.* 2015;16(2):217–224. DOI: 10.1016/j.sleep.2014.11.003.
31. Jansen PR, Watanabe K, Stringer S, et al. Genome-wide analysis of insomnia in 1,331,010 individuals identifies new risk loci and functional pathways. *Nat. Genet.* 2019;51(3):394–403. DOI: 10.1038/s41588-018-0333-3.
32. Lane JM, Jones SE, Dashti HS, et al. Biological and clinical insights from genetics of insomnia symptoms. *Nat. Genet.* 2019;51(3):387–393. DOI: 10.1038/s41588-019-0361-7.
33. Song W, Torous J, Kossowsky J, et al. Genome-wide association analysis of insomnia using data from Partners Biobank. *Sci. Rep.* 2020;10(1):6928. doi:10.1038/s41598-020-63792-0.
34. Winkelmann J, Schormair B, Lichtner P, et al. Genome-wide association study of restless legs syndrome identifies common variants in three genomic regions. *Nat. Genet.* 2007;39(8):1000–1006. DOI: 10.1038/ng2099.
35. Gafarov VV, Gromova EA, Gagulin IV, et al. Association of sleep disorders with various polymorphic variants of the 5-HTTLPR SNP rs25531 A>G gene in people aged 25–44. *Nevrologiya, neiropsikhiatriya, psikhosomatika = Neurology, Neuropsychiatry, Psychosomatics.* 2023;15(1):43–49 (In Russian). DOI: 10.14412/2074-2711-2023-1-43-49.
36. Kripke DF, Shadan FF, Dawson A, et al. Genotyping sleep disorders patients. *Psychiatry Investig.* 2010;7(1):36–42. DOI: 10.4306/pi.2010.7.1.36.
37. Benedetti F, Dallaspezia S, Fulgosi MC, et al. Actimetric evidence that CLOCK 3111 T/C SNP influences sleep and activity patterns in patients affected by bipolar depression. *Am. J. Med. Genet. B Neuropsychiatr. Genet.* 2007;144B(5):631–635. DOI: 10.1002/ajmg.b.30475.
38. Raptis DG, Vavougiou GD, Siachpazidou DI, et al. Intergenic SNPs in Obstructive Sleep Apnea Syndrome: Revealing Metabolic, Oxidative Stress and Immune-Related Pathways. *Diagnostics (Basel).* 2021;11(10):1753. DOI: 10.3390/diagnostics11101753.
39. Ban HJ, Kim SC, Seo J, et al. Genetic and metabolic characterization of insomnia. *PLoS One.* 2011;6(4):e18455. DOI: 10.1371/journal.pone.0018455.
40. Byrne EM, Johnson J, McRae AF, et al. A genome-wide association study of caffeine-related sleep disturbance: confirmation of a role for a common variant in the adenosine receptor. *Sleep.* 2012;35(7):967–975. DOI: 10.5665/sleep.1962.
41. Stefansson H, Rye DB, Hicks A, et al. A genetic risk factor for periodic limb movements in sleep. *N. Engl. J. Med.* 2007;357(7):639–647. DOI: 10.1056/NEJMoa072743.
42. Schormair B, Kemlink D, Roeske D, et al. PTPRD (protein tyrosine phosphatase receptor type delta) is associated with restless legs syndrome. *Nat. Genet.* 2008;40(8):946–948. DOI: 10.1038/ng.190.
43. Patel SR, Goodloe R, De G, et al. Association of genetic loci with sleep apnea in European Americans and African-Americans: the Candidate Gene Association Resource (CARE). *PLoS One.* 2012;7(11):e48836. DOI: 10.1371/journal.pone.0048836.
44. Tafti M, Hor H, Dauvilliers Y, et al. DQB1 locus alone explains most of the risk and protection in narcolepsy with cataplexy in Europe. *Sleep.* 2014;37(1):19–25. DOI: 10.5665/sleep.3300.
45. Miyagawa T, Kawashima M, Nishida N, et al. Variant between CPT1B and CHKB associated with susceptibility to narcolepsy. *Nat. Genet.* 2008;40(11):1324–1328. DOI: 10.1038/ng.231.

46. Khor SS, Miyagawa T, Toyoda H, et al. Genome-wide association study of HLA-DQB1*06:02 negative essential hypersomnia. *PeerJ*. 2013;1:e66. DOI: 10.7717/peerj.66.
47. Hallmayer J, Faraco J, Lin L, et al. Narcolepsy is strongly associated with the T-cell receptor alpha locus. *Nat. Genet.* 2009;41(6):708–711. DOI: 10.1038/ng.372.
48. Miyagawa T, Honda M, Kawashima M, et al. Polymorphism located in TCRA locus confers susceptibility to essential hypersomnia with HLA-DRB1*1501-DQB1*0602 haplotype. *J. Hum. Genet.* 2010;55(1):63–65. DOI: 10.1038/jhg.2009.118.
49. Han F, Lin L, Li J, et al. TCRA, P2RY11, and CPT1B/CHKB associations in Chinese narcolepsy. *Sleep Med.* 2012;13(3):269–272. DOI: 10.1016/j.sleep.2011.06.020.
50. Kornum BR, Kawashima M, Faraco J, et al. Common variants in P2RY11 are associated with narcolepsy. *Nat. Genet.* 2011;43(1):66–71. DOI: 10.1038/ng.734.
51. Faraco J, Lin L, Kornum BR, et al. ImmunoChip study implicates antigen presentation to T cells in narcolepsy. *PLoS Genet.* 2013;9(2):e1003270. DOI: 10.1371/journal.pgen.1003270.
52. Ollila HM, Sharon E, Lin L, et al. Narcolepsy risk loci outline role of T cell autoimmunity and infectious triggers in narcolepsy. *Nat. Commun.* 2023;14(1):2709. DOI: 10.1038/s41467-023-36120-z.
53. Denis D, French CC, Rowe R, et al. A twin and molecular genetics study of sleep paralysis and associated factors. *J. Sleep Res.* 2015;24(4):438–446. DOI: 10.1111/jsr.12282.
54. Jones SE, Tyrrell J, Wood AR, et al. Genome-Wide Association Analyses in 128,266 Individuals Identifies New Morningness and Sleep Duration Loci. *PLoS Genet.* 2016;12(8):e1006125. DOI: 10.1371/journal.pgen.1006125.
55. Hu Y, Shmygelska A, Tran D, et al. GWAS of 89,283 individuals identifies genetic variants associated with self-reporting of being a morning person. *Nat. Commun.* 2016;7:10448. DOI: 10.1038/ncomms10448.
56. Kichaev G, Bhatia G, Loh PR, et al. Leveraging Polygenic Functional Enrichment to Improve GWAS Power. *Am. J. Hum. Genet.* 2019;104(1):65–75. DOI: 10.1016/j.ajhg.2018.11.008.
57. Jones SE, Lane JM, Wood AR, et al. Genome-wide association analyses of chronotype in 697,828 individuals provides insights into circadian rhythms. *Nat. Commun.* 2019;10(1):343. DOI: 10.1038/s41467-018-08259-7.
58. Noordam R, Bos MM, Wang H, et al. Multi-ancestry sleep-by-SNP interaction analysis in 126,926 individuals reveals lipid loci stratified by sleep duration. *Nat. Commun.* 2019;10(1):5121. DOI: 10.1038/s41467-019-12958-0.
59. Byrne EM, Gehrman PR, Medland SE, et al. A genome-wide association study of sleep habits and insomnia. *Am. J. Med. Genet. B Neuropsychiatr. Genet.* 2013;162B(5):439–451. DOI: 10.1002/ajmg.b.32168.
60. Krohn L, Wu RYJ, Heilbron K, et al. Fine-Mapping of SNCA in Rapid Eye Movement Sleep Behavior Disorder and Overt Synucleinopathies. *Ann. Neurol.* 2020;87(4):584–598. DOI: 10.1002/ana.25687.
61. Sakurada K, Konta T, Takahashi S, et al. Circadian Clock Gene Polymorphisms and Sleep-Onset Problems in a Population-Based Cohort Study: The Yamagata Study. *Tohoku J. Exp. Med.* 2021;255(4):325–331. DOI: 10.1620/tjem.255.325.
62. Cirelli C, Tononi G. Gene expression in the brain across the sleep-waking cycle. *Brain Res.* 2000;885(2):303–321. DOI: 10.1016/S0006-8993(00)03008-0.
63. Cirelli C, Tononi G. Differential expression of plasticity-related genes in waking and sleep and their regulation by the noradrenergic system. *J. Neurosci.* 2000;20(24):9187–9194. DOI: 10.1523/JNEUROSCI.20-24-09187.2000.
64. Cirelli C, Tononi G. Differences in gene expression between sleep and waking as revealed by mRNA differential display. *Brain Res. Mol. Brain Res.* 1998;56(1-2):293–305. DOI: 10.1016/S0169-328X(98)00057-6.
65. Cirelli C, Tononi G. Differences in brain gene expression between sleep and waking as revealed by mRNA differential display and cDNA microarray technology. *J. Sleep Res.* 1999;8(1):44–52. DOI: 10.1046/j.1365-2869.1999.00008.x.
66. Cirelli C, Gutierrez CM, Tononi G. Extensive and divergent effects of sleep and wakefulness on brain gene expression. *Neuron.* 2004;41(1):35–43. DOI: 10.1016/S0896-6273(03)00814-6.
67. Ackermann K, Plomp R, Lao O, et al. Effect of sleep deprivation on rhythms of clock gene expression and melatonin in humans. *Chronobiol. Int.* 2013;30(7):901–909. DOI: 10.3109/07420528.2013.784773.
68. Shi S, Hida A, McGuinness OP, et al. Circadian clock gene Bmal1 is not essential; functional replacement with its paralog, Bmal2. *Curr. Biol.* 2010;20(4):316–321. DOI: 10.1016/j.cub.2009.12.034.

69. Hogenesch JB, Gu YZ, Jain S, Bradfield CA. The basic-helix-loop-helix-PAS orphan MOP3 forms transcriptionally active complexes with circadian and hypoxia factors. *Proc. Natl. Acad. Sci. U. S. A.* 1998;95(10):5474-5479. DOI: 10.1073/pnas.95.10.5474.
70. Gekakis N, Staknis D, Nguyen HB, et al. Role of the CLOCK protein in the mammalian circadian mechanism. *Science.* 1998;280(5369):1564-1569. DOI: 10.1126/science.280.5369.1564.
71. Reick M, Garcia JA, Dudley C, McKnight SL. NPAS2: an analog of clock operative in the mammalian forebrain. *Science.* 2001;293(5529):506-509. DOI: 10.1126/science.1060699.
72. van der Horst GT, Muijtjens M, Kobayashi K, et al. Mammalian Cry1 and Cry2 are essential for maintenance of circadian rhythms. *Nature.* 1999;398(6728):627-630. DOI: 10.1038/19323.
73. Preitner N, Damiola F, Lopez-Molina L, et al. The orphan nuclear receptor REV-ERB α controls circadian transcription within the positive limb of the mammalian circadian oscillator. *Cell.* 2002;110(2):251-260. DOI: 10.1016/s0092-8674(02)00825-5.
74. Sato TK, Panda S, Miraglia LJ, et al. A functional genomics strategy reveals Rora as a component of the mammalian circadian clock. *Neuron.* 2004;43(4):527-537. DOI: 10.1016/j.neuron.2004.07.018.
75. Asher G, Gatfield D, Stratmann M, et al. SIRT1 regulates circadian clock gene expression through PER2 deacetylation. *Cell.* 2008;134(2):317-328. DOI: 10.1016/j.cell.2008.06.050.
76. Chang HC, Guarente L. SIRT1 mediates central circadian control in the SCN by a mechanism that decays with aging. *Cell.* 2013;153(7):1448-1460. DOI: 10.1016/j.cell.2013.05.027.
77. Lesicka M, Dmitrzak-Weglarczyk M, Jablonska E, et al. Methylation of melatonin receptors in patients with unipolar and bipolar depression. *Mech. Ageing Dev.* 2023;211:111776. DOI: 10.1016/j.mad.2023.111776.
78. Gaio DC, Sebastiani AM, do Nascimento Meger M, et al. Association between genetic polymorphisms in the melatonin receptor type 1 A gene and sleep bruxism. *Arch. Oral Biol.* 2022;144:105565. DOI: 10.1016/j.archoralbio.2022.105565.
79. Ballester-Navarro P, Martínez-Madrid MJ, Javaloyes-Sanchis A, et al. Interplay of circadian clock and melatonin pathway gene variants in adults with autism, intellectual disability and sleep problems. *Research in Autism Spectrum Disorders.* 2021;81:101715. DOI: 10.1016/j.rasd.2020.101715.
80. Liu T, Borjigin J. N-acetyltransferase is not the rate-limiting enzyme of melatonin synthesis at night. *J. Pineal Res.* 2005;39(1):91-96. DOI: 10.1111/j.1600-079X.2005.00223.x.
81. Qiu J, Zhang J, Zhou Y, et al. MicroRNA-7 inhibits melatonin synthesis by acting as a linking molecule between leptin and norepinephrine signaling pathways in pig pineal gland. *J. Pineal Res.* 2019;66(3):e12552. DOI: 10.1111/jpi.12552.
82. Medori R, Tritschler HJ, LeBlanc A, et al. Fatal familial insomnia, a prion disease with a mutation at codon 178 of the prion protein gene. *N. Engl. J. Med.* 1992;326(7):444-449. DOI: 10.1056/NEJM199202133260704.
83. Peyron C, Faraco J, Rogers W, et al. A mutation in a case of early onset narcolepsy and a generalized absence of hypocretin peptides in human narcoleptic brains. *Nat. Med.* 2000;6(9):991-997. DOI: 10.1038/79690.
84. Tasker R, Rowlands J, Ahmed Z, Di Pietro V. Co-Expression Network Analysis of Micro-RNAs and Proteins in the Alzheimer's Brain: A Systematic Review of Studies in the Last 10 Years. *Cells.* 2021;10(12):3479. DOI: 10.3390/cells10123479.
85. Oishi K, Ohyama S, Higo-Yamamoto S. Chronic sleep disorder induced by psychophysiological stress induces glucose intolerance without adipose inflammation in mice. *Biochem. Biophys. Res. Commun.* 2018;495(4):2616-2621. DOI: 10.1016/j.bbrc.2017.12.158.
86. Terao A, Steininger TL, Hyder K, et al. Differential increase in the expression of heat shock protein family members during sleep deprivation and during sleep. *Neuroscience.* 2003;116(1):187-200. DOI: 10.1016/s0306-4522(02)00695-4.
87. Möller-Levet CS, Archer SN, Bucca G, et al. Effects of insufficient sleep on circadian rhythmicity and expression amplitude of the human blood transcriptome. *Proc. Natl. Acad. Sci. U. S. A.* 2013;110(12):E1132-E1141. DOI: 10.1073/pnas.1217154110.
88. Takimoto M, Hamada A, Tomoda A, et al. Daily expression of clock genes in whole blood cells in healthy subjects and a patient with circadian rhythm sleep disorder. *Am. J. Physiol. Regul. Integr. Comp. Physiol.* 2005;289(5):R1273-R1279. DOI: 10.1152/ajpregu.00126.2005.
89. Mithani S, Yun S, Leete JJ, et al. Whole blood transcriptome analysis using RNA sequencing in individuals with insomnia disorder and good sleepers: a pilot study. *Sleep Med.* 2021;80:1-8. DOI: 10.1016/j.sleep.2021.01.013.

90. Mithani S, Yun S, Pattinson C, et al. 0021 RNA Sequencing Reveals Transcriptomic Changes in Individuals with Insomnia. *Sleep*. 2020;43(1):A8–A9. DOI: 10.1093/sleep/zsaa056.020.
91. Wåhlin-Larsson B, Ulfberg J, Aulin KP, Kadi F. The expression of vascular endothelial growth factor in skeletal muscle of patients with sleep disorders. *Muscle Nerve*. 2009;40(4):556–561. DOI: 10.1002/mus.21357.
92. Guzman-Marin R, Ying Z, Suntsova N, et al. Suppression of hippocampal plasticity-related gene expression by sleep deprivation in rats. *J. Physiol*. 2006;575(Pt 3):807–819. DOI:10.1113/jphysiol.2006.115287.
93. Quera-Salva MA, Kilic-Huck U, Vecchierini MF. Melatonin (MEL) and its use in circadian rhythm sleep-wake disorders: Recommendations of the French Medical and Research Sleep Society (SFRMS). *Rev. Neurol. (Paris)*. 2021;177(3):235–244. DOI: 10.1016/j.neurol.2020.07.021.
94. Alamdari AF, Rahnemayan S, Rajabi H, et al. Melatonin as a promising modulator of aging related neurodegenerative disorders: Role of microRNAs. *Pharmacol. Res.* 2021;173:105839. DOI: 10.1016/j.phrs.2021.105839.
95. Shelton AR, Malow B. Neurodevelopmental Disorders Commonly Presenting with Sleep Disturbances. *Neurotherapeutics*. 2021;18(1):156–169. DOI: 10.1007/s13311-020-00982-8.
96. Coulson RL, Mourrain P, Wang GX. Sleep deficiency as a driver of cellular stress and damage in neurological disorders. *Sleep Med. Rev.* 2022;63:101616. DOI: 10.1016/j.smrv.2022.101616.
97. Feybesse C, Chokron S, Tordjman S. Melatonin in Neurodevelopmental Disorders: A Critical Literature Review. *Antioxidants (Basel)*. 2023;12(11):2017. DOI: 10.3390/antiox12112017.
98. Taximaimaiti R, Luo X, Wang XP. Pharmacological and Non-pharmacological Treatments of Sleep Disorders in Parkinson's Disease. *Curr. Neuropharmacol.* 2021;19(12):2233–2249. DOI: 10.2174/1570159X19666210517115706.
99. Pressman MR. Disorders of Arousal and timing of the first period of slow wave sleep: Clinical and forensic implications. *Sleep Medicine: X*. 2022;4:100057. DOI: 10.1016/j.sleepx.2022.100057.
100. Varallo G, Giusti EM, Manna C, et al. Sleep disturbances and sleep disorders as risk factors for chronic postsurgical pain: A systematic review and meta-analysis. *Sleep Med. Rev.* 2022;63:101630. DOI: 10.1016/j.smrv.2022.101630.
101. Titze-de-Almeida R, Titze-de-Almeida SS, Ferreira GG, et al. microRNA signatures in prodromal REM sleep behavior disorder and early Parkinson's disease as noninvasive biomarkers. *Sleep Med.* 2021;78:160–168. DOI: 10.1016/j.sleep.2020.12.012.
102. Koshkina MYu, Gorbunov VV, Aksenova TA, et al. Some ventilation disorders in patients with chronic obstructive pulmonary disease, depending on the presence of obstructive sleep apnea syndrome. *Siberian Medical Review*. 2015;(6):55–58 (in Russian).

Об авторах

ПОПОВ Александр Андреевич, лаборант лаборатории медицинской генетики ФГБОУ ВО «Красноярский государственный медицинский университет им. проф. В.Ф. Войно-Ясенецкого» МЗ РФ. Адрес: Россия, г. Красноярск, пр-т Свободный 76К, кв. 22-02. Тел. 8-908-025-36-79; Reptile03@mail.ru

ТИМЕЧКО Елена Евгеньевна, младший научный сотрудник лаборатории медицинской генетики ФГБОУ ВО «Красноярский государственный медицинский университет им. проф. В.Ф. Войно-Ясенецкого» МЗ РФ. Адрес: Россия, г. Красноярск, ул. Яковлева 1, кв. 48. Тел. 8-923-450-09-87; e.e.timechko@yandex.ru

ЯКИМОВ Алексей Михайлович, младший научный сотрудник лаборатории медицинской генетики ФГБОУ ВО «Красноярский государственный медицинский университет им. проф. В.Ф. Войно-Ясенецкого» МЗ РФ. Адрес: Россия, г. Красноярск, ул. Яковлева 1, кв. 48. Тел. 8-929-028-12-00; silvana20010z@gmail.com

ВАСИЛЬЕВА Анастасия Александровна, младший научный сотрудник лаборатории медицинской генетики ФГБОУ ВО «Красноярский государственный медицинский университет им. проф. В.Ф. Войно-Ясенецкого» МЗ РФ. Адрес: Россия, г. Красноярск, ул. Ленина 112, кв. 8. Тел. 8-933-996-14-88; drroptimusprime@gmail.com

КАРНАУХОВ Владислав Евгеньевич, аспирант кафедры медицинской генетики и клинической нейрофизиологии ИПО ФГБОУ ВО «Красноярский государственный медицинский университет им. проф. В.Ф. Войно-Ясенецкого» МЗ РФ. Адрес: Россия, г. Красноярск, ул. Академика Киренского 2И, кв. 413. Тел. 8-983-500-04-84; Karnauhov.vlad@mail.ru

ДМИТРЕНКО Диана Викторовна, заведующая кафедрой медицинской генетики и клинической нейрофизиологии ИПО, заведующая лабораторией медицинской генетики ФГБОУ ВО «Красноярский государственный медицинский университет им. проф. В.Ф. Войно-Ясенецкого» МЗ РФ. Адрес: Россия, г. Красноярск, ул. Карла Маркса 124. Тел. 8-908-016-03-12; mart2802@yandex.ru

About the authors

POPOV, Aleksandr Andreevich, laboratory assistant, Laboratory of Medical Genetics, Prof. V. F. Voino-Yasenetsky Krasnoyarsk State Medical University, Ministry of Health of the RF, Krasnoyarsk, Russian Federation, e-mail: Reptile03@mail.ru

TIMECHKO, Elena Evgenevna, junior researcher, Laboratory of Medical Genetics, Prof. V. F. Voino-Yasenetsky Krasnoyarsk State Medical University, Ministry of Health of the RF, Krasnoyarsk, Russian Federation, e-mail: e.e.timechko@yandex.ru

YAKIMOV, Aleksey Mihaylovich, junior researcher, Laboratory of Medical Genetics, Prof. V. F. Voino-Yasenetsky Krasnoyarsk State Medical University, Ministry of Health of the RF, Krasnoyarsk, Russian Federation, e-mail: cilvana20010z@gmail.com

VASILIEVA, Anastasia Aleksandrovna, junior researcher, Laboratory of Medical Genetics, Prof. V. F. Voino-Yasenetsky Krasnoyarsk State Medical University, Ministry of Health of the RF, Krasnoyarsk, Russian Federation, e-mail: drroptimusprime@gmail.com

KARNAUHOV, Vladislav Evgenevich, graduate student, Department of Medical Genetics and Clinical Neurophysiology IPE, Prof. V. F. Voino-Yasenetsky Krasnoyarsk State Medical University, Ministry of Health of the RF, Krasnoyarsk, Russian Federation, e-mail: Karnauhov.vlad@mail.ru

DMITRENKO, Diana Viktorovna, Head of Department of Medical Genetics and Clinical Neurophysiology IPE, Head of Laboratory of Medical Genetics, Prof. V. F. Voino-Yasenetsky Krasnoyarsk State Medical University, Ministry of Health of the RF, Krasnoyarsk, Russian Federation, e-mail: mart2802@yandex.ru

Вклад авторов

Попов А.А. – разработка концепции, методология, верификация данных, создание черновика рукописи, визуализация.

Тимечко Е.Е. – верификация данных, проведение статистического анализа, визуализация.

Якимов А.М. – верификация данных, проведение статистического анализа, администрирование данных.

Васильева А.А. – редактирование рукописи.

Карнаухов В.Е. – редактирование рукописи.

Дмитренко Д.В. – разработка концепции, методология, администрирование проекта, руководство исследованием.

Authors contribution

Popov A.A. – conceptualization, methodology, validation, writing – original draft, visualization.

Timechko E.E. – validation, formal analysis, visualization.

Yakimov A.M. – validation, formal analysis, data curation.

Vasilieva A.A. – writing -review & editing.

Karnauhov V.E. – writing-review & editing.

Dmitrenko D.V. – conceptualization, methodology, project administration, supervision.

Конфликт интересов

Авторы заявляют об отсутствии конкурирующих финансовых интересов или личных отношений, которые могли повлиять на исследование, о котором сообщается в этой статье.

Conflict of interests

The authors declare that they have no competing financial interests or personal relationships that could have influenced the research reported in this paper.

Поступила в редакцию / Submitted . 2026

Поступила после рецензирования / Revised. 2026

Принята к публикации / Accepted. 2026