Гафаров В.В.[1,2], Громова Е.А.[1,2], Панов Д.О.[1,2], Максимов В.Н.[1], Гагулин И.В.[1,2], Гафарова А.В.[1,2]

[1]Научно-исследовательский институт терапии и профилактической медицины – филиал ФГБНУ «Федеральный исследовательский центр Институт цитологии и генетики Сибирского отделения Российской академии наук», Новосибирск, Россия; [2]Межведомственная лаборатория эпидемиологии сердечно-сосудистых заболеваний, Новосибирск, Россия

[1,2]630089, Новосибирск, ул. Б. Богаткова, 175/1

Ассоциация полиморфизма гена *DRD2/ANKK1 Taq1A* с депрессией в открытой популяции мужчин 45–64 лет (международные эпидемиологические программы HAPIEE и ВОЗ MONICA)

Цель *исследования – изучение ассоциации полиморфизма гена DRD2/ANKK1 Taq1A с депрессией в открытой популяции мужчин 45–64 лет Новосибирска.*

Пациенты и методы. *В рамках IV скрининга международной программы HAPIEE, программы ВОЗ MONICA-psychosocial в 2003–2005 гг. была обследована репрезентативная выборка мужчин в возрасте 45–64 лет (n=781). Все участники исследования заполняли шкалу депрессии программы ВОЗ MONICA-psychosocial. Было проведено генотипирование полиморфизма гена DRD2/ANKK1 Taq1A C32806T (rs 1800497) по опубликованным методикам в рамках бюджетной темы. Для проверки статистической значимости различий между группами использовали критерий χ^2 Пирсона. Значимость во всех видах анализа была принята при уровне $p \leqslant 0,05$.*

Результаты и обсуждение. *Распространенность депрессии в открытой популяции мужчин 45–64 составила 36,3%: у 13,5% обследованных был высокий уровень депрессии (ВД) и у 22,8% – средний (СД). Сравнительный межгрупповой анализ показал, что относительный шанс (ОШ) возникновения ВД был выше в 3,86 раза у носителей генотипа T/C, чем у носителей генотипа C/C, у которых, напротив, депрессии не было; также ОШ возникновения ВД был в 3,28 раза выше у носителей генотипа T/C, в то время как СД чаще наблюдался у носителей гомозиготного генотипа C/C. У носителей аллеля T гена DRD2 ОШ возникновения ВД был выше в 2,63 раза, чем у носителей аллеля C, которые в большинстве случаев депрессией не страдали.*

Заключение. *Установлена достоверная связь между носительством гена Taq1A (аллель T) и депрессией у мужчин 45–64 лет.*

Ключевые слова: *депрессия; популяция; мужчины; полиморфизм гена DRD2/ANKK1 Taq1A.*

Контакты: *Валерий Васильевич Гафаров;* ***valery.gafarov@gmail.com***

Для ссылки: *Гафаров ВВ, Громова ЕА, Панов ДО и др. Ассоциация полиморфизма гена DRD2/ANKK1 Taq1A с депрессией в открытой популяции мужчин 45–64 лет (международные эпидемиологические программы HAPIEE и ВОЗ MONICA). Неврология, нейропсихиатрия, психосоматика. 2019;11(2):37–41.*

Association of DRD2/ANKK1 Taq1A polymorphism with depression in an open 45–64 year-old male population (international epidemiological HAPIEE and WHO MONICA programs)

Gafarov V.V.[1,2], Gromova E.A.[1,2], Panov D.O.[1,2], Maximov V.N.[1], Gagulin I.V.[1,2], Gafarova A.V.[1,2]

[1]Research Institute of Internal and Preventive Medicine, Branch, Federal Research Center, Institute of Cytology and Genetics, Siberian Branch, Russian Academy of Sciences, Novosibirsk, Russia; [2]Collaborative Laboratory of Cardiovascular Diseases Epidemiology, Novosibirsk, Russia

[1,2]175/1, B. Bogatkov St., Novosibirsk 630089

Objective: *to study the association of DRD2/ANKK1 Taq1A polymorphism with depression in an open 45–64-year-old male population from Novosibirsk.*

Patients and methods. *A representative sample of an open 45–64-year-old male population (n=781) was surveyed within Screening IV of the international HAPIEE program and the WHO MONICA-psychosocial program in 2003–2005. All the study participants filled out the WHO MONICA-psychosocial Program Depression Scale. The DRD2/ANKK1 Taq1A C32806T (rs 1800497) polymorphism was genotyped using the published methods within the budgeting topic.*

The Pearson's chi-square (χ^2) test was applied to test the statistical significance of differences between the groups. Significance in all types of analysis was taken at $p \leqslant 0.05$.

Results and discussion. *The prevalence of depression in the open 45–64-year-old male population was 36.3%: 13.5% of the examinees had severe depression (SD) and 22.8% had moderate depression (MD). A comparative intergroup analysis showed that the odds ratio (OR) for the incidence of SD was 3.86 times higher in the T/C genotype carriers than in the C/C genotype ones, who, on the contrary, had no depression; the OR for the incidence of SD was also 3.28 times higher in the T/C genotype carriers, while MD was more common in the homozygous C/C genotype carriers. The OR for the incidence of SD was 2.63 times higher in the DRD2 T allele carriers than in the C allele carriers who did not suffer from depression in most cases.*

Conclusion*. A significant association was established between the carriage of Taq1A (T allele) and depression in 45–64-year-old males.*

Keywords: *depression; population; males; DRD2/ANKK1 Taq1A polymorphism.*
Contact: *Valery Vasilyevich Gafarov;* ***valery.gafarov@gmail.com***
For reference: *Gafarov VV, Gromova EA, Panov DO, et al. Association of DRD2/ANKK1 Taq1A polymorphism with depression in an open 45–64 year-old male population (international epidemiological HAPIEE and WHO MONICA programs). Nevrologiya, neiropsikhiatriya, psikhosomatika = Neurology, Neuropsychiatry, Psychosomatics. 2019;11(2):37–41.*
DOI*: 10.14412/2074-2711-2019-2-37-41*

Согласно оценкам разных авторов, вклад наследственности в развитие депрессии составляет от 35 до 40%, в связи с этим идет активный поиск специфичных локусов [1]. В ряде исследований уже были проанализированы гены рецепторов к дофамину и их ассоциация с биполярным расстройством, депрессией или депрессивной симптоматикой [2]. С начала 90-х годов XX столетия активно изучаются полиморфизмы гена *DRD2*, при этом большое внимание уделяется полиморфизму Taq1A (C32806T), замещению *C>T; Taq1A* или аллель *A1* (*T*), который уже давно связывают с низкой плотностью дофамина и ниже среднего уровня метаболизмом глюкозы в мозге человека [4–6]. Исследования с использованием позитронно-эмиссионной томографии продемонстрировали, что этот аллель *A1* ассоциирован с низкой плотностью рецепторов к дофамину [7]. Однако в недавних работах показано, что полиморфизм *Taq1A* находится рядом с геном *DRD2*, в пределах гена протеинкиназы PKK2 (*ANKK1*), поэтому современное обозначение локуса – *DRD2/ANKK1 Taq1A*. Считается, что этот полиморфизм является функциональным и вызывает замещение аминокислоты (Glu713Lys) в структуре фермента киназы, что может влиять на специфику связывания им субстрата и изменять дофаминергическую нейромедиацию [8].

В исследовании J.A. Stapleton и соавт. [9] было установлено, что лица, имеющие вариантный аллель *Taq1A* (аллель *T*) и депрессию в анамнезе, скорее всего, испытывают особые трудности при попытке бросить курить и им может потребоваться дополнительное лечение депрессии, отличное от стандартных доз никотиновой замены. Это открытие может объяснить предыдущие противоречивые результаты, полученные для *Taq1A*, и прекращение курения в исследованиях, в которых наличие депрессии не рассматривалось, а также понять основную связь между депрессией и курением. В то же время M. Elovainio и соавт. [10] полагают, что полиморфизм *Taq1A* умеренно влияет на стрессовые жизненные события и депрессивную симптоматику.

Цель настоящего исследования – изучение связи полиморфизма гена *DRD2/ANKK1 Taq1A C32806T (rs 1800497)* с депрессией в открытой популяции мужчин 45–64 лет Новосибирска.

Пациенты и методы. В рамках IV скрининга международной программы HAPIEE (**H**ealth, **A**lcohol and **P**sychosocial factors **I**n **E**astern **E**urope) [11] и программы ВОЗ MONICA-psychosocial [12] в 2003–2005 гг. была обследована репрезентативная выборка мужчин 45–64 лет, проживающих в Октябрьском районе Новосибирска (n=781, средний возраст – 56,48±0,2 года).

Все участники исследования самостоятельно заполняли опросник по депрессии, который был предложен и опробован в программе ВОЗ MONICA-psychosocial. Выделяли высокий (ВД), средний (СД) и низкий (НД) уровень депрессии [12].

В рамках бюджетной темы из обследованной выборки методом случайных чисел было выбрано 156 мужчин, у которых было проведено генотипирование полиморфизма гена *DRD2/ANKK1 Taq1A C32806T (rs 1800497)* по опубликованным методикам [13] в лаборатории молекулярно-генетических исследований.

Статистический анализ осуществляли с помощью пакета программ SPSS, версия 11,5 [14]. Распределение частот генотипов по исследованным полиморфным локусам проверяли на соответствие равновесию Харди–Вайнберга. Для проверки статистической значимости различий между группами использовали: критерий χ^2 Пирсона [15]. Значимость во всех видах анализа была принята при уровне $p \leqslant 0,05$.

Результаты. Распространенность депрессии в открытой популяции мужчин 45–64 составила 36,3% (ВД –13,5% и СД – 22,8%). Наиболее часто выявляемым полиморфизмом *rs1800497* был гомозиготный генотип *C/C* (73,1%), наименее распространенным – *T/T* (1,3%), аллель *C* встречался в большем числе случаев (85,9%), чем аллель *T* (14,1%; табл. 1).

У лиц с гетерозиготным генотипом *T/C* чаще встречался ВД (48,4%), чем СД (21,6%); у 79,5% лиц с гомозиготным генотипом *C/C* депрессии не было (χ^2=11,347; df=4; p=0,023). Аллель *T* гена *DRD2* был более распространен у мужчин с ВД (24,2%), аллель *C* – у лиц без депрессии (89,2%; χ^2=6,822; df=2; p=0,033; табл. 2).

Таблица 1. *Частота генотипов и аллелей полиморфизма rs1800497 гена DRD2/ANKK1 в популяции мужчин 45–64 лет*

Показатель	Частота, n (%)
Генотип:	
T/T	2 (1,3)
T/C	40 (25,6)
C/C	114 (73,1)
Аллель:	
T	44 (14,1)
C	268 (85,9)

Соответствие равновесию Харди–Вайнберга: χ^2=0,5; аллель *C* – частота=0,86; аллель *T* – частота =0,14

Сравнительный межгрупповой анализ показал, что относительный шанс (ОШ) возникновения ВД был выше у носителей генотипа *T/C* (48,4%), чем у носителей генотипа *C/C*, у которых чаще депрессии не было (80,5%; ОШ 3,86; 95% доверительный интервал, ДИ 1,599–9,321; χ^2=9,623; df=1; p=0,002); также у носителей генотипа *T/C* ОШ возникновения ВД был выше (48,4%), чем развития СД, в отличие от носителей гомозиготного генотипа *C/C* (77,8%; ОШ=3,281; 95% ДИ 1,142–9,462; p<0,038; χ^2=5,058; df=1;

Таблица 2. *Распределение частоты генотипов гена DRD2/ANKK1 в открытой популяции мужчин 45–64 лет с разным уровнем депрессии, n (%)*

Показатель	НД	СД	ВД
Генотип:			
T/T	1 (1,1)	1 (2,7)	0
T/C	17 (19,3)	8 (21,6)	15 (48,4)
C/C	70 (79,5)	28 (75,7)	16 (51,6)
χ^2=11,347; df=4; p=0,023			
Аллель:			
T	19 (10,8)	10 (13,5)	15(24,2)
C	157 (89,2)	64 (86,5)	47 (75,8)
χ^2=6,822; df=2; p=0,033			

Таблица 3. *Сравнительный анализ ОШ возникновения депрессии у мужчин 45–64 лет с различными полиморфизмами гена DRD2/ANKK1*

Показатель	ВД		Нет депрессии	
	n	%	n	%
Носители генотипа *T/C*	15	48,4	17	19,5
Носители генотипа *C/C*	16	51,6	70	80,5
χ^2=9,623; df=1; p=0,002				
Двусторонний тест Фишера	0,004			
ОШ	3,86			
95% ДИ	1,599–9,321			
	ВД		**СД**	
	n	**%**	**n**	**%**
Носители генотипа *T/C*	15	48,4	8	22,2
Носители генотипа *C/C*	16	51,6	28	77,8
χ^2=5,058; df=1; p=0,025				
Двусторонний тест Фишера	0,038			
ОШ	3,281			
95% ДИ	1,142–9,462			
	ВД		**Нет депрессии**	
	n	**%**	**n**	**%**
Носители аллеля *T*	15	24,2	19	10,8
Носители аллеля *C*	47	75,8	157	89,2
χ^2=6,721; df=1; p=0,01				
Двусторонний тест Фишера	0,019			
ОШ	2,637			
95 % ДИ	1,244–5,590			

p=0,025). У мужчин, носителей аллеля *T* гена *DRD2*, ОШ возникновения ВД был выше (24,2%), чем у носителей аллеля *C,* которые чаще депрессией не страдали (89,2%; 2,637; 95% ДИ 1,244–5,590; χ^2=6,721; df=1; p=0,01; табл. 3).

Обсуждение. Дофаминергическая система представляет собой своеобразный индикатор психопатологии или, напротив, психического благополучия и является неотъемлемой частью мотивации, обучения и обработки вознаграждения. Из ряда генов дофаминового рецептора (DR) ген D_2-рецептора дофамина (*DRD2*) является одним из наиболее полно изученных; аномалии в гене *DRD2* приводят к синдрому дефицита вознаграждения [8]. Синдром дефицита вознаграждения характеризуется отсутствием обычных ощущений удовлетворения в результате нарушения «каскада вознаграждения мозга» из-за уменьшения количества дофаминовых рецепторов, приводящего

к недостаточному связыванию и снижению уровня внеклеточного дофамина, что влияет на настроение и тягу к поиску новизны [16]. В дополнение к наркомании, патологическим азартным играм и другим видам поведения, направленным на получение вознаграждения, *DRD2* также ассоциирован с депрессией [17], что и побудило нас к поиску такой связи, тем более что в обследованной нами популяции мужчин 45–64 лет уровень депрессии был крайне высок. Наиболее широко изученным однонуклеотидным полиморфизмом (ОНП) является полиморфизм гена *DRD2/ANKK1 Taq1A C32806T (rs 1800497)* [3]. В некоторых исследованиях было показано, что у индивидов с минорным аллелем *Taq1A* (аллель *T*) отмечается пониженное связывание *DRD2* в полосатом теле по сравнению с субъектами без аллеля *A1* [4]. Предполагается, что он косвенно участвует в экспрессии *DRD2* или взаимодействует с другим ОНП гена *DRD2* [5]. Как и в случае других мутаций *DRD2*, у носителей аллеля *A1* наблюдается меньшая плотность рецепторов по сравнению с лицами, не имеющими такого аллеля [7], что и объясняет существующие функциональные различия у носителей аллеля *A1*, и связанная с ним психопатология, такая как депрессия у мужчин [18] и повышенный риск расстройств настроения [19, 20].

В изученной нами популяции гомозиготные носители аллеля *A1* (*T*) не были широко представлены, однако наличие аллеля *A1* (*T*) у гетерозиготных мужчин чаще сопровождалось депрессией по сравнению с носителями двух аллелей *C*. Проведенный сравнительный анализ показал, что ОШ возникновения ВД у гетерозиготных носителей *T/C* был почти в 4 раза выше, чем у гомозиготных носителей *C/C*, у которых чаще депрессии не было; также у носителей генотипа *T/C* ОШ возникновения ВД оказалось более чем в 3 раза выше, в отличие от носителей гомозиготного генотипа *C/C*, у которых чаще был СД. Также носители аллеля *T* гена *DRD2* имели в 2,6 раза больший ОШ возникновения высокого уровня депрессии, чем носители аллеля *C*, у которых депрессии чаще не выявлялось.

Заключение.

1. Распространенность депрессии в открытой популяции мужчин 45–64 лет составила 36,3% (ВД – 13,5% и СД – 22,8%).

2. У лиц с гетерозиготным генотипом *T/C* ВД встречался чаще (48,4%), чем СД (21,6%); не было депрессии у 79,5% лиц с гомозиготным генотипом *C/C*. Аллель *T* был более распространен у мужчин с ВД (24,2%), аллель *C* – у лиц без депрессии (89,2%).

3. ОШ развития большой депрессии оказался в 3,86 раза выше у носителей генотипа *T/C*, чем у носителей генотипа *C/C*, у которых чаще депрессии не наблюдалось; также ОШ возникновения ВД было в 3,2 раза выше у носителей генотипа *T/C* по сравнению с носителями генотипа *C/C*, у которых чаще был СД.

4. У носителей аллеля *T* ОШ возникновения ВД был в 2,6 раза выше, чем у носителей аллеля *C*.

Работа выполнена в рамках бюджетной темы ГЗ № 0324-2018-0001, Рег. № АААА-А17-117112850280-2.

ЛИТЕРАТУРА

1. Baron M. Manic-depression genes and the new millennium: poised for discovery. *Mol Psychiatry.* 2002;7(4):342-58. doi: 10.1038/sj.mp.4000998
2. Morley KI, Hall WD, Carter L. Genetic screening for susceptibility to depression: can we and should we? *Aust N Z J Psychiatry.* 2004 Jan-Feb;38(1-2):73-80. doi: 10.1111/j.1440-1614.2004.01300.x
3. Anderson MR, Miller L, Wickramaratne P, et al. Genetic Correlates of Spirituality/Religion and Depression: A Study in Offspring and Grandchildren at High and Low Familial Risk for Depression. *Spiritual Clin Pract (Wash D C).* 2017 Mar;4(1):43-63. doi: 10.1037/scp0000125.
4. Eisenstein SA, Bogdan R, Love-Gregory L, et al. Prediction of striatal D2 receptor binding by DRD2/ANKK1 TaqIA allele status. *Synapse.* 2016 Oct;70(10):418-31. doi: 10.1002/syn.21916. Epub 2016 Jun 17.
5. Noble EP. D2 dopamine receptor gene in psychiatric and neurologic disorders and its phenotypes. *Am J Med Genet B Neuropsychiatr Genet.* 2003 Jan 1;116B(1):103-25. doi: 10.1002/ajmg.b.10005
6. Gluskin BS, Mickey BJ. Genetic variation and dopamine D2 receptor availability: a systematic review and meta-analysis of human in vivo molecular imaging studies. *Transl Psychiatry.* 2016 Mar 1;6:e747. doi: 10.1038/tp.2016.22.
7. Nemoda Z, Szekely A, Sasvari-Szekely M. Psychopathological aspects of dopaminergic gene polymorphisms in adolescence and young adulthood. *Neurosci Biobehav Rev.* 2011 Aug;35(8):1665-86. doi: 10.1016/j.neubiorev.2011.04.002. Epub 2011 Apr 15.
8. Savitz J, Hodgkinson CA, Martin-Soelch C, et al. DRD2/ANKK1 Taq1A polymorphism (rs1800497) has opposing effects on D2/3 receptor binding in healthy controls and patients with major depressive disorder. *Int J Neuropsychopharmacol.* 2013 Oct;16(9):2095-101. doi: 10.1017/S146114571300045X. Epub 2013 May 20.
9. Stapleton JA, Sutherland G, O'Gara C, et al. Association between DRD2/ANKK1 Taq1A genotypes, depression and smoking cessation with nicotine replacement therapy. *Pharmacogenet Genomics.* 2011 Aug;21(8):447-53. doi: 10.1097/FPC.0b013e328347473a.
10. Elovainio M, Jokela M, KivimKki M, et al. Genetic Variants in the DRD2 Gene Moderate the Relationship Between Stressful Life Events and Depressive Symptoms in Adults: Cardiovascular Risk in Young Finns Study. *Psychosom Med.* 2007 Jun;69(5):391-5. doi: 10.1097/psy.0b013e31806bf365
11. UCL department of epidemiology and public health central and eastern europe research group HAPIEE Study. http://www.ucl.ac.uk/easteurope/hapiee-cohort.htm
12. MONICA Monograph and Multimedia Sourcebook. Helsinki; 2003. 237 p.
13. Hirvonen M, Laakso A, Nagren K, et al. C957T polymorphism of the dopamine D2 receptor (DRD2) gene affects striatal DRD2 availability in vivo. *Mol Psychiatry.* 2004 Dec;9(12):1060-1. doi: 10.1038/sj.mp.4001561
14. Бююль А, Цёфель П. SPSS: искусство обработки информации. Анализ статистических данных и восстановление скрытых закономерностей. Санкт-Петербург: DiaSoftЮП; 2015. 608 с. [Byuyul' A, Tsefel' P. *SPSS: iskusstvo obrabotki informatsii. Analiz statisticheskikh dannykh i vosstanovlenie skrytykh zakonomernostei* [SPSS: the art of information processing. The analysis of statistical data and hidden patterns restore]. Saint-Petersburg: DiaSoftYuP; 2015. 608 p.]
15. Pandis N. The chi-square test. *Am J Orthod Dentofacial Orthop.* 2016 Nov;150(5):898-899. doi: 10.1016/j.ajodo.2016.08.009.
16. Blum K, Kozlowski GP. Ethanol and neuromodulator interactions: a cascade model of reward. In: Ollat H, Parvez S, Parvez H, editors. *Alcohol and Behavior.* Utrecht: VSP Press; 1990. P. 131-49.
17. Whitmer AJ, Gotlib IH. Depressive rumination and the C957T polymorphism of the DRD2 gene. *Cogn Affect Behav Neurosci.* 2012 Dec;12(4):741-7. doi: 10.3758/s13415-012-0112-z.

18. Roetker NS, Yonker JA, Lee C, et al. Multigene interactions and the prediction of depression in the Wisconsin Longitudinal Study. *BMJ Open*. 2012 Jul 2;2(4). pii: e000944. doi: 10.1136/bmjopen-2012-000944. Print 2012.
19. Zhang W, Cao Y, Wang M, et al. The dopamine D2 receptor polymorphism (DRD2 Taq1A) interacts with maternal parenting in predicting early adolescent depressive symptoms: evidence of differential susceptibility and age differences. *J Youth Adolesc*. 2015 Jul;44(7): 1428-40. doi: 10.1007/s10964-015-0297-x. Epub 2015 May 5.
20. Zhang L, Hu L, Xin L, et al. The DRD2 rs1800497 polymorphism increase the risk of mood disorder: Evidence from an updated meta-analysis. *J Affect Disord*. 2014 Apr;158: 71-7. doi: 10.1016/j.jad.2014.01.015. Epub 2014 Feb 10.

Поступила 25.02.2019

Декларация о финансовых и других взаимоотношениях

Исследование не имело спонсорской поддержки. Авторы несут полную ответственность за предоставление окончательной версии рукописи в печать. Все авторы принимали участие в разработке концепции статьи и написании рукописи. Окончательная версия рукописи была одобрена всеми авторами.