# Ассоциация полиморфного маркера Val158Met гена *COMT* с депрессией в открытой популяции 25–44 лет (международная программа ВОЗ MONICA, эпидемиологическое исследование)

**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 СО РАН», Новосибирск;*
*[2]Межведомственная лаборатория эпидемиологии сердечно-сосудистых заболеваний, Новосибирск*
*[1, 2]Россия, 630089, Новосибирск, ул. Б. Богаткова, 175/1*

***Цель*** *исследования – изучить ассоциацию полиморфного маркера Val158Met гена COMT с депрессией в открытой популяции 25–44 лет.*

***Пациенты и методы.*** *В рамках скрининга (бюджетная тема ГЗ №0324-2018-0001, рег. № АААА-А17-117112850280-2), проведенного в 2013–2016 гг., была обследована репрезентативная выборка лиц 25–44 лет из населения Октябрьского района г. Новосибирска (427 мужчин, средний возраст – 34±0,4 года, респонс – 71%; 548 женщин, средний возраст – 35±0,4 года, респонс – 72%). Участники скрининга помимо стандартного эпидемиологического обследования прошли психологическое тестирование, в котором определялся уровень депрессии. Из участников исследования была случайным образом сформирована когорта, в нее вошли 224 мужчины и 217 женщин, которым было проведено генотипирование полиморфизма Val158Met (rs4680) гена COMT. Для проверки статистической значимости различий между группами использовали критерий $\chi^2$ Пирсона. Значимость во всех видах анализа была принята при уровне $p \leqslant 0,05$.*

***Результаты и обсуждение.*** *В открытой популяции населения 25–44 лет распространенность высокого уровня депрессии (ВД) составила 13,2%, среднего уровня – 24,4%. Среди носителей генотипа G/G гена COMT ВД встречался чаще (61,8%), чем среди носителей генотипа A/A (38,2%; $\chi^2$=6,097; df=2; p=0,047); также у носителей аллеля G (55,3%) чаще наблюдался ВД, в сравнении с носителями аллеля A (44,7%; $\chi^2$=5,408; df=1; p=0,02). Среди мужчин – носителей генотипа A/A гена COMT ВД встречалась реже (15,8%), чем среди носителей генотипа G/A (84,2%; $\chi^2$=4,603; df=1; p=0,032). У носительниц генотипа G/G чаще диагностировали ВД (65,5%), чем у носительниц генотипа A/A (34,5%; $\chi^2$=4,769; df=1; p=0,029). Аллель G (58,2%) чаще встречался среди женщин с ВД, чем аллель A (41,8%; $\chi^2$=6,658; df=2; p=0,01). На логистической регрессионной модели показано, что генотип Val/Val гена COMT в популяции [относительный риск (ОР) 1,594], а также аллель G (Val) как в популяции (ОР=1,378), так и среди женщин (ОР=1,557) повышает риск возникновения депрессии.*

***Заключение.*** *Полученные данные позволяют предполагать, что полиморфный маркер G/G гена COMT может быть связан с высоким уровнем депрессии.*

***Ключевые слова:*** *катехол-О-метилтрансфераза; COMT; Val158Met; полиморфные маркеры; депрессия; популяция; мужчины; женщины.*

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

***Для ссылки:*** *Гафаров ВВ, Громова ЕА, Панов ДО и др. Ассоциация полиморфного маркера Val158Met гена COMT с депрессией в открытой популяции 25–44 лет (международная программа ВОЗ MONICA, эпидемиологическое исследование). Неврология, нейропсихиатрия, психосоматика. 2021;13(2):19–25. DOI: 10.14412/2074-2711-2021-2-19-25*

***Association of polymorphic marker Val158Met of COMT gene with depression in an open population 25–44 years old (WHO international program MONICA, epidemiological study)***

***Gafarov V.V.[1, 2], Gromova E.A.[1, 2], Panov D.O.[1, 2], Maksimov 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 «Research Institute of Cytology and Genetics» Siberian Branch, Russian Academy of Sciences, Novosibirsk; [2]Collaborative Laboratory of Cardiovascular Diseases Epidemiology, Novosibirsk*
*[1, 2]175/1, Boris Bogatkov St., Novosibirsk 630089, Russia*

***Objective:*** *to investigate the association of the polymorphic marker Val158Met in the catechol-O-methyl transferase (COMT) gene with depression in an open population aged 25–44 years.*

***Patients and methods.*** *A representative sample of the population living in Oktjabr'skij district of Novosibirsk aged 25–44 years (427 men, median age – 34±0.4 years, response rate – 71%; 548 women, median age 35±0.4 years, response rate – 72%) was screened in 2013–2016 (budget framework № 0324-2018-0001, Reg. № АААА-А17-117112850280-2). In addition to the standard epidemiological examination, screening participants underwent psychological testing, which determined the level of depression. Study participants who underwent COMT Val158Met (rs4680) polymorphism genotyping were randomly assigned to a cohort of 224 men and 217 women. Pearson's $\chi^2$ test was used to test the statistical significance of differences between these groups; $p \leqslant 0.05$ was considered statistically significant in all types of analysis.*

***Results and discussion.*** *In an open population aged 25–44 years, the prevalence of severe depression (SD) was 13.2%, moderate depression – 24.4%. SD was more prevalent in COMT G/G genotype carriers (61.8%), compared to A/A genotype carriers (38.2%; $\chi^2$=6.097; df=2, p=0.047); the G allele carriers also had a higher prevalence of SD (55.3%), compared to A allele carries (44.7%; $\chi^2$=5.408; df=1; p=0.02). SD was less prevalent among male COMT A/A genotype carriers (15.8%), compared to G/A genotype carriers (84.2%; $\chi^2$=4.603; df=1; p=0.032). SD was more prevalent in female G/G genotype carriers (65.5%), compared to A/A genotype carriers (34.5%; $\chi^2$=4.769; df=1; p=0.029). The G allele was more common among women with SD (58.2%) than the A allele (41.8%; $\chi^2$=6.658; df=2; p=0.01). In a logistic regression model, COMT Val/Val genotype in the studied population [Relative risk (RR) 1.594], as well as G (Val) allele in the studied population (RR=1.378) and women (RR=1.557), significantly increased the risk of depression.*

***Conclusion.*** *The data allows us to assume that COMT G/G polymorphism may be linked to a high depression level.*

***Keywords:*** *catechol-O-methyl transferase; COMT; Val158Met; polymorphism markers; depression; population; men; women.*

***Contacts:*** *Valery Vasilyevich Gafarov;* ***valery.gafarov@gmail.com***

***For reference:*** *Gafarov VV, Gromova EA, Panov DO, et al. Association of polymorphic marker Val158Met of COMT gene with depression in an open population 25–44 years old (WHO international program MONICA, epidemiological study). Nevrologiya, neiropsikhiatriya, psikhosomatika = Neurology, Neuropsychiatry, Psychosomatics. 2021;13(2):19–25. DOI: 10.14412/2074-2711-2021-2-19-25*

Депрессия – одно из самых распространенных заболеваний в мире, в настоящее время на земном шаре ею страдают примерно 300 млн человек [1]. Депрессия оказывает сильнейшее воздействие на психологическое, биологическое и социальное состояние человека [2]. Это многофакторное заболевание, обусловленное влиянием как генетических, так и социальных факторов [3]. В среднем, по оценкам разных авторов, вклад наследственности в развитие депрессии колеблется от 35 до 40% [4].

Предполагается, что ключевую роль в развитии депрессии играет дисфункция моноаминов (серотонина, дофамина и норэпинефрина) – нейротрансмиттерных систем мозга человека [5]. В качестве важнейшего регулятора нервной системы выступает дофамин, от которого зависят поведение, вознаграждение [6], принятие решений [7], мотивация, эмоции [8], а также регуляция психомоторных функций [9].

Ген *COMT* (catechol-O-methyltransferase, катехол-О-метилтрансфераза), расположенный на хромосоме 22q11.1-q11.2, принимает участие в дофаминергическом пути и, совместно с другими генами, регулирует концентрацию внеклеточного дофамина [10]. Кодированный им белок отвечает за инактивацию катехоламинов, таких как дофамин, адреналин и норадреналин, катализируя перенос метильной группы с S-аденозилметионина на гидроксильную группу в катехиновом ядре [11]. Ген *COMT* имеет два промотора, регулирующих транскрипцию отдельных мРНК [12], в результате синтезируется два белка COMT: растворимый цитоплазматический (S-COMT) и мембранно-связанный (MB-COMT) [13]. MB-COMT экспрессируется преимущественно в мозге человека, тогда как S-COMT – в периферических тканях [12]. Это позволяет предполагать, что именно MB-COMT регулирует концентрацию дофамина, которая в дальнейшем влияет на соответствующие функции мозга. Примечательно, что в результате миссенс-мутации в 4-м экзоне кодона 158 гена *MB-COMT* происходит замена аминокислоты валина на метионин (Val158Met, или 472A>G, или rs4680), которая связана с активностью *COMT* [12]. Оказалось, что гомозиготы Val/Val имеют более высокую стабильность, чем гомозиготы Met/Met, и активность COMT у гомозигот Val/Val примерно на 40% выше, чем у гомозигот Met/Met, у которых происходит более медленное «разрушение» дофамина в передней коре мозга, тогда как гетерозиготы Val/Met характеризуются промежуточной активностью фермента [14].

Исходя из вышеизложенных предпосылок, **целью** нашего исследования стал анализ ассоциации между полиморфизмом гена *COMT* и возникновением депрессии в открытой популяции населения г. Новосибирска (возрастная группа 25–44 лет).

**Пациенты и методы.** В рамках скрининга (бюджетная тема ГЗ № 0324-2018-0001, рег. № АААА-А17-117112850280-2), проведенного в 2013–2016 гг., была обследована репрезентативная выборка населения г. Новосибирска (возрастная группа 25–44 лет; мужчины: n=427, средний возраст – 34,0±0,4 года, респонс[1] – 71%; женщины: n=548, средний возраст – 35,0±0,4 года, респонс – 72%).

Участники скрининга помимо стандартного эпидемиологического обследования прошли психологическое тестирование, в котором определялся уровень депрессии (высокий уровень депрессии – ВД, средний уровень депрессии – СД и низкий уровень депрессии – НД). Шкала депрессии (MONICA-MOPSY) была предложена и апробирована ранее в эпидемиологическом исследовании Всемирной организации здравоохранения (ВОЗ) MONICA-psychosocial (Multinational Monitoring of Trends and Determinants of Cardiovascular Disease) в 1994 г. Опросник прошел строгую стандартизацию и проверку контроля качества в специализированных европейских центрах. Респонденты самостоятельно заполнили психосоциальный опросник [15].

Из участников исследования была случайным образом сформирована когорта из 224 мужчин и 217 женщин, которым было проведено генотипирование полиморфизма Val158Met (rs4680) гена *COMT* в лаборатории молекулярно-генетических исследований. Генотипирование полиморфизма Val158Met (rs4680) гена *COMT* выполняли по следующей методике. Прямой праймер 5-GGGCCTACTGTGGCTACTCAGCTGT-3, обратный праймер 5-GGCATGCACACCTTGTCCTTCG-3. Условия полимеразной цепной реакции (ПЦР): 95 °С в течение 1 мин; 30 циклов (95 °С – 30 с, 66 °С – 30 с, 72 °С – 30 с). Реакционная смесь объемом

[1]Отклик населения на приглашение на обследование.

25 мкл содержала: 1,5 мкл тотальной ДНК; 75 мМ Tris-HCl, pH=9,0; 20 мМ $(NH_4)_2SO_4$; 0,01% Tween-20; по 2 мкМ каждого праймера; 2,5 мМ $MgCl_2$; 0,2 мМ каждого из dNTP; 1 ед. акт. *Taq*-ДНК-полимеразы. К ПЦР-продуктам добавлялась эндонуклеаза рестрикции AspLEI («СибЭнзим», Россия). Результат оценивался после электрофореза в 4% полиакриламидном геле и окраски 0,1% бромистым этидием. Размер продукта в 148 п. н. соответствовал аллелю A, 126 и 22 п. н. – аллелю G.

Статистический анализ проводился с помощью пакета программ SPSS, версия 11.5 [16]. Распределение частот генотипов по исследованным полиморфным локусам проверяли на соответствие равновесию Харди–Вайнберга. Для проверки статистической значимости различий между группами использовали: критерий «хи-квадрат» Пирсона ($\chi^2$). Отношение шансов (ОШ) при сравнении групп оценивали как вероятность попадания носителя того или иного аллеля/генотипа в одну из групп сравнения с 95% доверительным интервалом (95% ДИ) [17]. Для оценки относительного риска (ОР) развития заболевания методом логистической регрессии в качестве ковариат (факторов) использовались генетические параметры (генотипы и аллели), депрессия являлась зависимой переменной [18]. Значимость во всех видах анализа была принята при уровне $p \leqslant 0,05$ [16].

**Результаты.** В популяции населения 25–44 лет распространенность ВД составила 13,2%, СД – 24,4%. Среди мужчин ВД определялся у 9%, СД – у 20,9%; среди женщин ВД был у 16,3%, СД – у 26,6% ($\chi^2$=18,71; df=2; p<0,0001). В открытой популяции населения 25–44 лет, а также среди мужчин и женщин по отдельности частоты генотипов и аллелей полиморфизма rs4680 гена *COMT* находятся в равновесии Харди–Вайнберга. Во всех группах наиболее распространенным был генотип G/A (табл. 1).

При распределении частот генотипов гена *COMT* в открытой популяции населения 25–44 лет в сравнении с уровнем депрессии не получено статистически значимых различий (табл. 2). При сравнении аллелей гена *COMT* установлено, что аллель G преобладал среди лиц с ВД в общей популяции (55,3%; $\chi^2$=6,395; df=2, p=0,041), среди мужчин и женщин статистически значимых различий не выявлено (см. табл. 2).

Сравнительный анализ показал, что в популяции мужчин и женщин 25–44 лет среди носителей генотипа G/G гена *COMT* ВД встречался чаще (61,8%), чем у носителей генотипа A/A (38,2%; $\chi^2$=6,097; df=2; p=0,047); также носители генотипа A/A реже имели ВД (23,6 и 17,1%) в сравнении с носителями генотипа G/A (76,4%) и с носителями всех генотипов (82,9%; $\chi^2$=4,912; df=1; p=0,027 и $\chi^2$=6,084; df=1; p=0,014 соответственно; табл. 3). У носи-

Таблица 1. *Частоты аллелей, генотипов полиморфного локуса rs4680 гена COMT в популяции 25–44 лет г. Новосибирска, n (%)*

Table 1. *Prevalence of alleles, genotypes of the polymorphic locus rs4680 of the COMT gene in Novosibirsk population aged 25–44 years, n (%)*

| Показатель | Аллель | | Генотип | | | Соответствие равновесию Харди–Вайнберга |
|---|---|---|---|---|---|---|
| | A | G | A/A | G/A | G/G | |
| Общая популяция | 457 (51,8) | 425 (48,2) | 121 (27,4) | 215 (48,8) | 105 (23,8) | $\chi^2$=16,11<br>Аллель A – частота 0,61; аллель G – частота 0,39 |
| Мужчины | 246 (54,9) | 202 (45,1) | 68 (30,4) | 110 (49,1) | 46 (20,5) | $\chi^2$=4,56<br>Аллель A – частота 0,63; аллель G – частота 0,37 |
| Женщины | 211 (48,6) | 223 (51,4) | 53 (24,4) | 105 (48,4) | 59 (27,2) | $\chi^2$ =9,06<br>Аллель A – частота 0,61; аллель G – частота 0,39 |

Таблица 2. *Частоты генотипов и аллелей полиморфного локуса rs4680 гена COMT в популяции населения 25–44 лет в сопоставлении с уровнем депрессии*

Table 2. *Prevalence of genotypes and alleles of the polymorphic locus rs4680 of the COMT gene in Novosibirsk population aged 25–44 years in association with depression severity*

| Показатель | Частота, n (%) | | | | | | | | |
|---|---|---|---|---|---|---|---|---|---|
| | в общей популяции | | | мужчины | | | женщины | | |
| | НД | СД | ВД | НД | СД | ВД | НД | СД | ВД |
| Генотип: | | | | | | | | | |
| A/A | 74 (31,8) | 34 (25,8) | 13 (17,1) | 49 (32,7) | 16 (30,2) | 3 (14,3) | 25 (30,1) | 18 (22,8) | 10 (18,2) |
| G/A | 111 (47,6) | 62 (47) | 42 (55,3) | 69 (46) | 25 (47,2) | 16 (76,2) | 42 (50,6) | 37 (46,8) | 26 (47,3) |
| G/G | 48 (20,6) | 36 (27,3) | 21 (27,6) | 32 (21,3) | 12 (22,6) | 2 (9,5) | 16 (19,3) | 24 (30,4) | 19 (34,5) |
| | $\chi^2$=7,624; df=4; p>0,05 | | | $\chi^2$=6,924; df=4; p>0,05 | | | $\chi^2$=5,506; df=4; p>0,05 | | |
| Аллель: | | | | | | | | | |
| A | 259 (55,6) | 130 (49,2) | 68 (44,7) | 167 (55,7) | 57 (53,8) | 22 (52,4) | 92 (55,4) | 73 (46,2) | 46 (41,8) |
| G | 207 (44,4) | 134 (50,8) | 84 (55,3) | 133 (44,3) | 49 (46,2) | 20 (47,6) | 74 (44,6) | 85 (53,8) | 64 (58,2) |
| | $\chi^2$=6,395; df=2; p=0,041 | | | $\chi^2$=0,233; df=2; p>0,05 | | | $\chi^2$=5,481; df=2; p>0,05 | | |

телей аллеля G чаще наблюдался ВД (55,3%), в сравнении с носителями аллеля A (44,7%; $\chi^2$=5,408; df=1; p=0,02; см. табл. 3).

В популяции мужчин 25–44 лет среди носителей генотипа A/A гена *COMT* реже встречалась депрессия (15,8%), чем среди носителей генотипа G/A (84,2%; $\chi^2$=4,603; df=1; p=0,032; табл. 4).

В открытой популяции молодых женщин 25–44 лет носительницы генотипа G/G чаще имели ВД (65,5%), чем носительницы генотипа A/A (34,5%; $\chi^2$=4,769; df=1; p=0,029). Аллель G (58,2%) чаще встречался среди женщин с ВД, чем аллель A (41,8%; $\chi^2$=6,658; df=2; p=0,01; табл. 5).

Результаты построения логистической регрессионной модели показали, что генотип Val/Val гена *COMT* в популяции (ОР=1,594; 95% ДИ 1,041–2,442; p<0,032), а также аллель G (Val) как в популяции (ОР=1,378; 95% ДИ 1,057–1,796; p<0,018), так и среди женщин (ОР=1,557; 95% ДИ 1,054–2,298; p<0,026) повышает риск возникновения депрессии (табл. 6).

**Обсуждение.** В нашей популяции среди лиц молодого трудоспособного возраста (25–44 лет) распространенность ВД оказалась очень высока – 13,2%. Согласно докладу ВОЗ 2018 г., депрессия может стать серьезным нарушением здоровья, особенно если она затягивается и принимает умеренную или тяжелую форму. Она может приводить к значительным страданиям человека и к его плохому функционированию на работе, в школе и в семье, причем женщины больше подвержены депрессии, чем мужчины [19]. В нашем исследовании уровень как ВД, так и СД среди женщин (16,3 и 26,6%) был выше, чем среди мужчин (9 и 20,9% соответственно). Гендерное различие в распространенности депрессии, как правило, показывает, что от тяжелой депрессии страдает в два раза больше женщин, чем мужчин, и существует серьезное неравенство в отношении здоровья [20]. Возможная причина кроется в биологической основе депрессии у мужчин и женщин.

Мы проанализировали различные полиморфные варианты гена *COMT* в зависимости от уровня депрессии как в общей популяции, так и отдельно среди мужчин и женщин, поскольку полиморфный маркер Val158Met (rs4680) гена *COMT* представляет собой вариант потенциальной восприимчивости к развитию депрессии [21]. В общей по-

Таблица 3. *Сравнительный анализ ОШ возникновения депрессии у населения 25–44 лет с различными полиморфизмами гена COMT*

Table 3. *Comparative analysis of OR of depression in population aged 25–44 years with different COMT polymorphism*

| Показатель | Депрессия, n (%) | |
|---|---|---|
| | высокий уровень | отсутствует |
| Генотип: | | |
| A/A | 13 (38,2) | 74 (60,7) |
| G/G | 21 (61,8) | 48 (39,3) |
| | $\chi^2$=5,419; df=1; p=0,020 | |
| Двусторонний тест Фишера | 0,031 | |
| ОШ (95% ДИ) | 0,402 (0,184–10,877) | |
| Генотип: | | |
| A/A | 13 (23,6) | 74 (40) |
| G/A | 42 (76,4) | 111 (60) |
| | $\chi^2$=4,912; df=1; p=0,027 | |
| Двусторонний тест Фишера | 0,037 | |
| ОШ (95% ДИ) | 0,464 (0,233–0,924) | |
| Генотип: | | |
| A/A | 13 (17,1) | 74 (31,8) |
| все другие генотипы | 63 (82,9) | 159 (68,2) |
| | $\chi^2$=6,084; df=1; p=0,014 | |
| Двусторонний тест Фишера | 0,013 | |
| ОШ (95% ДИ) | 0,443 (0,230–0,856) | |
| Аллель: | | |
| A | 68 (44,7) | 259 (55,6) |
| G | 84 (55,3) | 207 (44,4) |
| | $\chi^2$=5,408; df=1; p=0,02 | |
| Двусторонний тест Фишера | 0,025 | |
| ОШ (95% ДИ) | 0,647 (0,448–0,935) | |

Таблица 4. *Сравнительный анализ ОШ депрессии у мужчин 25–44 лет с полиморфизмом гена COMT*

Table 4. *Comparative analysis of OR of depression in men aged 25–44 years with COMT polymorphism*

| Показатель | Депрессия, n (%) | |
|---|---|---|
| | высокий уровень | отсутствует |
| Генотип: | | |
| A/A | 3 (15,8) | 49 (41,5) |
| G/A | 16 (84,2) | 69 (58,5) |
| | $\chi^2$=4,603; df=1; p=0,032 | |
| Двусторонний тест Фишера | 0,041 | |
| ОШ (95% ДИ) | 0,264 (0,073–0,956) | |

Таблица 5. *Сравнительный анализ ОШ депрессии у женщин – носительниц COMT*

Table 5. *Comparative analysis of OR of depression in COMT female carriers*

| Показатель | Депрессия, n (%) | |
|---|---|---|
| | высокий уровень | отсутствует |
| Генотип: | | |
| A/A | 10 (34,5) | 25 (61) |
| G/G | 19 (65,5) | 16 (39) |
| | $\chi^2$=4,769; df=1; p=0,029 | |
| Двусторонний тест Фишера | 0,05 | |
| ОШ (95% ДИ) | 0,337 (0,125–0,907) | |
| Аллель: | | |
| A | 46 (41,8) | 92 (55,4) |
| G | 64 (58,2) | 74 (44,6) |
| | $\chi^2$=6,658; df=2; p=0,01 | |
| Двусторонний тест Фишера | 0,01 | |
| ОШ (95% ДИ) | 0,432 (0,227–0,825) | |

Таблица 6. *Результаты логистической регрессии*
Table 6. *Logistic regression results*

| COMT | Коэффициент регрессии B | Стандартная ошибка | Статистика Вальда | Степень свободы | Значимость (p) | Exp (B) | 95% ДИ для Exp (B) |
|---|---|---|---|---|---|---|---|
| Val/Val (в общей популяции) | 0,466 | 0,217 | 4,600 | 1 | 0,032 | 1,594 | 1,041–2,442 |
| Константа | -0,454 | 0,187 | 5,922 | 1 | 0,015 | 0,635 | |
| Аллель G (в общей популяции) | 0,320 | 0,135 | 5,598 | 1 | 0,018 | 1,378 | 1,057–1,796 |
| Константа | -0,269 | 0,094 | 8,093 | 1 | 0,004 | 0,764 | |
| Аллель G (в популяции женщин) | 0,443 | 0,199 | 4,958 | 1 | 0,026 | 1,557 | 1,054–2,298 |
| Константа | 0,257 | 0,139 | 3,436 | 1 | 0,064 | 1,293 | |

пуляции установлено, что среди лиц с ВД преобладал аллель G (Val) гена *COMT*. Среди носителей генотипа G/G (Val/Val) гена *COMT* высокий уровень депрессии встречался чаще в сравнении с носителями генотипа A/A (Met/Met). Аналогичный результат получен у женщин: носительницы генотипа G/G (Val/Val) чаще имеали ВД, чем носительницы генотипа A/A (Met/Met), а аллель G (Val) среди женщин с ВД встречался чаще, чем аллель A (Met). Напротив, в общей популяции носители генотипа A/A (Met/Met) реже характеризовались ВД в сравнении с носителями генотипа G/A (Val/Met) и носителями всех генотипов. Аналогичный результат получен и среди мужчин: среди носителей генотипа A/A (Met/Met) гена *COMT* депрессия встречалась реже, чем среди носителей генотипа G/A (Val/Met).

Логистический регрессионный анализ подтвердил, что наличие полиморфизма Val/Val в общей популяции, а также аллеля G (Val) как в общей популяции, так и среди женщин способствует риску возникновения депрессии.

Наши результаты нашли подтверждение в работах зарубежных коллег. M. Wang и соавт. [22] в 2016 г. провели метаанализ выборок, состоящих из 2905 лиц с депрессией, в сравнении с 2403 лицами контрольной группы. Была установлена значительная связь в сравнении Val/Val + Val/Met vs Met/Met (ОШ 1,180; 95% ДИ 1,019–1,367; p=0,027), Val/Met vs Val/Val (ОШ 1,18; 95% ДИ 1,038–1,311; p=0,013) и Val/Met vs Met/Met (ОШ 1,229; 95% ДИ 1,053–1,435; p=0,009). Дальнейший метаанализ выборок лиц европеоидного происхождения продемонстрировал значительную связь этого однонуклеотидного полиморфизма с восприимчивостью к депрессии в значениях Val/Val + Val/Met vs Met/Met (ОШ 1,231; 95% ДИ 1,046–1,494; p=0,013) и Val/Met vs Met/Met (ОШ 1,284; 95% ДИ 1,050–1,448; p=0,012).

Возможное объяснение данному феномену заключается в том, что носители генотипа Val/Val и Met/Met гена *COMT* в значительной степени отличаются друг от друга по стратегии преодоления стресса. В англоязычной литературе полиморфизм Val158Met носит название «Warrior or Worrier» – «воин или паникер». У каждого генотипа есть свои плюсы и минусы, а генотип Val/Met представляет собой усредненный вариант между двумя крайностями [23].

У носителей генотипа Val/Val (G/G) плюсами является то, что они лучше справляются со стрессом и болью, более восприимчивы к изучению языков, обладают большей кооперативностью, сопереживанием, более высокой эмоциональной устойчивостью, беглостью речи, лучшим объемом памяти, большим размером гиппокампа. Есть и свои минусы: носители вышеупомянутого генотипа меньше получают удовольствие от жизни, имеют более низкий IQ (проверено у людей с шизофренией), хорошо справляются с обработкой информации только в стрессовых условиях, у них хуже развита мелкая моторика, чаще возникает депрессия [23]. В нашем исследовании носители генотипа G/G или аллеля G чаще имели ВД как в общей популяции, так и среди женщин.

Носители генотипа Met/Met (A/A) имеют свои положительные стороны: они получают больше удовольствия от жизни, более креативны, обладают беглостью мышления (дофамин в префронтальной коре способствует когнитивной стабильности, будучи более устойчивым к отвлекающим факторам). У них более высокий IQ, лучше рабочая память и понимание прочитанного, выше пластичность мозга в пожилом возрасте, лучше когнитивная функция, когда нет стресса, хорошая способность сфокусироваться на цели, лучше мелкая моторика. Недостатки – то, что носители генотипа Met/Met хуже справляются со стрессом и болью, больше подвержены тревожности и паническим расстройствам, фобиям. Обладают пониженной эмоциональной устойчивостью, менее экстравертированы [23]. В нашей популяции только среди молодых мужчин – носителей генотипа A/A реже встречалась депрессия, даже в сравнении с носителями генотипа G/A.

Как уже упоминалось, молодые женщины – носительницы генотипа G/G чаще имеют ВД, а среди мужчин наличие генотипа A/A уменьшает частоту депрессии. Возможная причина заключается в том, что у женщин активность гена *COMT* уменьшается эстрогеном, поэтому общая активность COMT в префронтальной коре и других тканях у женщин примерно на 30% ниже, чем у мужчин. Эта пониженная активность гена *COMT* приводит к повышению базового уровня дофамина (примерно на 30% выше у женщин, чем у мужчин). У женщин базовый уровень дофамина близок к оптимальному значению,

а у мужчин он изначально слишком низкий, так что показатели у мужчин улучшаются, когда уровни дофамина немного повышаются, тогда как у женщин – нет. Следовательно, наличие однонуклеотидного полиморфизма, который приводит к снижению активности *COMT* (например, аллель A для rs4680), будет более полезным для мужчин, но не для женщин. Действительно, мужчины – носители полиморфного маркера Met гена *COMT* демонстрируют улучшенную производительность при выполнении когнитивных задач, зависящих от префронтальной коры головного мозга, тогда как у женщин этого не отмечается [24].

**Заключение**

1. В открытой популяции населения 25–44 лет распространенность ВД составила 13,2%, СД – 24,4%. Среди мужчин ВД был у 9%, СД – у 20,9%; среди женщин ВД был у 16,3%, СД – у 26,6%.

2. В открытой популяции населения 25–44 лет среди носителей генотипа G/G гена *COMT* ВД встречался чаще в сравнении с носителями генотипа A/A; также носители генотипа A/A реже имели ВД в сравнении с носителями генотипа G/A и носителями всех генотипов. У носителей аллеля G чаще наблюдался ВД, в сравнении с носителями аллеля A.

3. В популяции мужчин 25–44 лет среди носителей генотипа A/A гена *COMT* депрессия встречалась реже, чем среди носителей генотипа G/A.

4. В открытой популяции молодых женщин 25–44 лет носительницы генотипа G/G чаще имели ВД, чем носительницы генотипа A/A. Аллель G среди женщин с ВД встречался чаще, чем аллель A.

5. Логистический регрессионный анализ подтвердил, что наличие полиморфизма Val/Val в общей популяции, а также аллеля G (Val) как в общей популяции, так и среди женщин способствует риску возникновения депрессии.

## ЛИТЕРАТУРА/REFERENCES


1. Auerbach RP, Mortier P, Bruffaerts R, et al; WHO WMH-ICS Collaborators WHO World Mental Health Surveys International College Student Project: Prevalenceand distribution of mental disorders. *J Abnorm Psychol.* 2018 Oct;127(7):623-38. doi: 10.1037/abn0000362. Epub 2018 Sep 13.

2. Bentley SM, Pagalilauan GL, Simpson SA. Major depression. *Med Clin North Am.* 2014 Sep;98(5):981-1005. doi: 10.1016/j.mcna.2014.06.013

3. Stringaris A. Editorial: What is depression? *J Child Psychol Psychiatry.* 2017 Dec;58(12):1287-9. doi: 10.1111/jcpp.12844

4. Shih RA, Belmonte PL, Zandi PP. A review of the evidence from family, twin and adoption studies for a genetic contribution to adult psychiatric disorders. *Int Rev Psychiatry.* 2004 Nov;16(4):260-83. doi: 10.1080/09540260400014401

5. Ruhe HG, Mason NS, Schene AH. Mood is indirectly related to serotonin, norepinephrine and dopamine levels in humans: a meta-analysis of monoamine depletion studies. *Mol Psychiatry.* 2007 Apr;12(4):331-59. doi: 10.1038/sj.mp.4001949. Epub 2007 Jan 16.

6. Abraham AD, Neve KA, Lattal KM. Dopamine and extinction: a convergence of theory with fear and reward circuitry. *Neurobiol Learn Mem.* 2014 Feb;108:65-77. doi: 10.1016/j.nlm.2013.11.007. Epub 2013 Nov 20.

7. Simon NW, Montgomery KS, Beas BS, et al. Dopaminergic modulation of risky decision-making. *J Neurosci.* 2011 Nov 30;31(48):17460-70. doi: 10.1523/JNEUROSCI.3772-11.2011

8. Marinho V, Oliveira T, Rocha K, et al. The dopaminergic system dynamic in the time perception: a review of the evidence. *Int J Neurosci.* 2018 Mar;128(3):262-82. doi: 10.1080/00207454.2017.1385614. Epub 2017 Oct 11.

9. Pigoni A, Lazzaretti M, Mandolini GM, et al. The impact of COMT polymorphisms on cognition in Bipolar Disorder: A review: Special Section on «Translational and Neuroscience Studies in Affective Disorders» Section Editor, Maria Nobile MD, PhD. This Section of JAD focuses on the relevance of translational and neuroscience studies in providing a better understanding of the neural basis of affective disorders. The main aim is to briefly summaries relevant research findings in clinical neuroscience with particular regards to specific innovative topics in mood and anxiety disorders. *J Affect Disord.* 2019 Jan 15;243:545-51. doi: 10.1016/j.jad.2018.08.009. Epub 2018 Aug 8.

10. Grossman MH, Emanuel BS, Budarf ML. Chromosomal mapping of the human catechol-O-methyltransferase gene to 22q11.1----q11.2. *Genomics.* 1992 Apr;12(4):822-5. doi: 10.1016/0888-7543(92)90316-k

11. Weinshilboum RM. Pharmacogenomics: catechol O-methyltransferase to thiopurine S-methyltransferase. *Cell Mol Neurobiol.* Jul-Aug 2006;26(4-6):539-61. doi: 10.1007/s10571-006-9095-z. Epub 2006 Jun 29.

12. Tenhunen J. Characterization of the rat catechol-O-methyltransferase gene proximal promoter: identification of a nuclear protein-DNA interaction that contributes to the tissue-specific regulation. *DNA Cell Biol.* 1996 Jun;15(6):461-73. doi: 10.1089/dna.1996.15.461

13. Schacht JP. COMT val158met moderation of dopaminergic drug effects on cognitive function: a critical review. *Pharmacogenomics J.* 2016 Oct;16(5):430-8. doi: 10.1038/tpj.2016.43. Epub 2016 May 31.

14. Chen J, Lipska BK, Halim N, et al. Functional analysis of genetic variation in catechol-O-methyltransferase (COMT): effects on mRNA, protein, and enzyme activity in postmortem human brain. *Am J Hum Genet.* 2004 Nov;75(5):807-21. doi: 10.1086/425589. Epub 2004 Sep 27.

15. MONICA Monograph and Multimedia Sourcebook. Helsinki; 2003. 237 p.

16. Бююль А, Цёфель П. SPSS: искусство обработки информации. Анализ статистических данных и восстановление скрытых закономерностей. Санкт-Петербург: ООО «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. Analysis of statistical data and recovery of hidden patterns]. Saint Petersburg: DiaSoftYuP; 2015. 608 p. (In Russ.)].

17. Pandis N. The chi-square test. *Am J Orthod Dentofacial Orthop.* 2016 Nov;150(5):898-9. doi: 10.1016/j.ajodo.2016.08.009

18. Шарашова ЕЕ, Холматова КК, Горбатова МА, Гржибовский АМ. Применение множественного логистического регрессионного анализа в здравоохранении с использованием пакета статистических программ SPSS. *Наука и здравоохранение.* 2017;(4):5-26. [Sharashova EE, Kholmatova KK, Gorbatova MA, Grzhibovskiy AM. Multivariable logistic regression using spss software in health research. *Nauka i zdravookhraneniye.* 2017;(4):5-26 (In Russ.)].

19. WHO (2018) Depression Fact sheet. Available from: https://www.who.int/news-room/fact-sheets/detail/depression/

20. Charara R, Forouzanfar M, Naghavi M, et al.The Burden of Mental Disorders in the Eastern Mediterranean Region, 1990–2013. *PLoS One.* 2017 Jan 17;12(1):e0169575. doi: 10.1371/journal.pone.0169575. eCollection 2017.

21. Gong L, He C, Yin Y, et al. Nonlinear modulation of interacting between COMT and depression on brain function. *Eur Psychiatry*. 2017 Sep;45:6-13. doi: 10.1016/j.eurpsy.2017.05.024. Epub 2017 Jun 9.

22. Wang M, Ma Y, Yuan W, et al. Meta-Analysis of the COMT Val158Met Polymorphism in Major Depressive Disorder: Effect of Ethnicity. *J Neuroimmune Pharmacol*. 2016 Sep;11(3):434-45. doi: 10.1007/s11481-016-9651-3. Epub 2016 Jan 23.

23. Serrano JM, Banks JB, Fagan TJ, Tartar JL. The influence of Val158Met COMT on physiological stress responsivity. *Stress*. 2019 Mar;22(2):276-9. doi: 10.1080/10253890.2018.1553949. Epub 2019 Jan 10.

24. Comasco E, Hellgren C, Sundström-Poromaa I. Influence of catechol-O-methyltransferase Val158Met polymorphism on startle response in the presence of high estradiol levels. *Eur Neuropsychopharmacol*. 2013 Jul;23(7):629-35. doi: 10.1016/j.euroneuro.2012.06.015. Epub 2012 Jul 23.

Поступила/отрецензирована/принята к печати
Received/Reviewed/Accepted
18.01.2021/3.03.2021/7.03.2021

**Заявление о конфликте интересов/Conflict of Interest Statement**

Исследование не имело спонсорской поддержки. Конфликт интересов отсутствует. 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.

The investigation has not been sponsored. There are no conflicts of interest. The authors are solely responsible for submitting the final version of the manuscript for publication. All the authors have participated in developing the concept of the article and in writing the manuscript. The final version of the manuscript has been approved by all the authors.

Гафаров В.В. https://orcid.org/0000-0001-5701-7856
Громова Е.А. https://orcid.org/0000-0001-8313-3893
Панов Д.О. https://orcid.org/0000-0002-8101-6121
Максимов В.Н. https://orcid.org/0000-0002-7165-4496
Гагулин И.В. https://orcid.org/0000-0001-5255-5647
Гафарова А.В. https://orcid.org/0000-0001-5380-9434