

Депрессия и полиморфизм G-174C (rs1800795) гена IL-6 в открытой популяции 25–44 лет в России/Сибири (международная программа ВОЗ «МОНИКА-психосоциальная»)

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}

¹Научно-исследовательский институт терапии и профилактической медицины – филиал ФГБНУ «Федеральный исследовательский центр Институт цитологии и генетики СО РАН», Новосибирск;

²Межведомственная лаборатория эпидемиологии сердечно-сосудистых заболеваний, Новосибирск

^{1,2}Россия, 630089, Новосибирск, ул. Б. Богаткова, 175/1

Цель исследования – изучить ассоциации полиморфизма G-174C (rs1800795) гена IL-6 с депрессией в открытой популяции населения 25–44 лет г. Новосибирска.

Пациенты и методы. В 2013–2016 гг. обследованы 403 мужчины (средний возраст – $34 \pm 0,4$ года, респонс – 71%) и 531 женщина (средний возраст – $35 \pm 0,4$ года, респонс – 72%) репрезентативной выборки из открытой популяции жителей 25–44 лет Октябрьского района г. Новосибирска. Депрессия была оценена с помощью психосоциального опросника MONICA-MOPSY. Генотипирование изучаемых полиморфизмов генов проводилось в лаборатории молекулярно-генетических исследований НИИТПМ – филиала ИЦиГ СО РАН г. Новосибирск.

Результаты и обсуждение. Высокий уровень депрессии встречался у 12,8% населения, среди мужчин – у 8,9%, среди женщин – у 15,8%; средний уровень – у 24,5% населения (среди мужчин – у 21,3%, среди женщин – у 26,9%). Наиболее часто встречаемым в популяции оказался гетерозиготный генотип C/G (45,1%), генотип G/G наблюдался у 34,6% населения и, наконец, C/C – у 20,3% участников. Наиболее часто встречаемым аллелем гена IL-6 полиморфизма G-174C (rs1800795) был аллель G – у 57,5% населения, а аллель C – только у 42,5%. Среди носителей генотипа G/G гена IL-6 преобладал средний (39,7%) либо высокий уровень депрессии (37,3%), а у носителей генотипа C/C гена IL-6 депрессия отсутствовала (24,2%; $\chi^2=10,962$; $df=4$; $p=0,027$). Носительство генотипа C/G гена IL-6 увеличивало шанс развития высокого уровня депрессии почти в 2,9–3,3 раза в сравнении с носительством генотипа C/C. Среди носителей генотипа G/G гена IL-6 высокий уровень депрессии встречался в 3,3 раза чаще в сравнении с носителями генотипа C/C. Лица – носители аллеля G гена IL-6 в 1,6 раза чаще испытывали высокий уровень депрессии, чем носители аллеля C.

Заключение. Полученные данные позволяют предполагать, что носительство аллеля G полиморфизма G-174C (rs1800795) гена IL-6 может быть связано с высоким уровнем депрессии.

Ключевые слова: популяция; мужчины; женщины; ген IL-6; депрессия; полиморфные маркеры.

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

Для ссылки: Гафаров ВВ, Громова ЕА, Панов ДО и др. Депрессия и полиморфизм G-174C (rs1800795) гена IL-6 в открытой популяции 25–44 лет в России/Сибири (международная программа ВОЗ «МОНИКА-психосоциальная»). Неврология, нейропсихиатрия, психосоматика. 2022;14(5):22–27. DOI: 10.14412/2074-2711-2022-5-22-27

Depression and polymorphism G-174C (rs1800795) of the IL-6 gene in an open population of 25–44 year old in Russia/Siberia (WHO international program MONICA-psycho-social)

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}

¹Scientific Research Institute for Therapy and Preventive Medicine, Federal Research Center Institute of Cytology and Genetics, Russian Academy of Sciences, Novosibirsk; ²Interdepartmental Laboratory of Epidemiology of Cardiovascular Diseases, Novosibirsk

^{1,2}175/1, B. Bogatkova St., Novosibirsk 630089, Russia

Objective: to study the association of the G-174C (rs1800795) polymorphism of the IL-6 gene with depression in an open population of 25–44 year old in Novosibirsk.

Patients and methods. In 2013–2016 years we examined 403 men (mean age – 34 ± 0.4 years, response – 71%) and 531 women (mean age – 35 ± 0.4 years, response – 72%) from an open population of 25–44 year old residents of the Oktyabrsky district, Novosibirsk, the sample was representative. Depression was assessed using the MONICA-MOPSY psychosocial questionnaire. Genotyping of the studied gene polymorphisms was carried out in the Laboratory of Molecular Genetic Research of Scientific Research Institute for Therapy and Preventive Medicine, Federal Research Center Institute of Cytology and Genetics, Russian Academy of Sciences, Novosibirsk.

Results and discussion. A severe level of depression occurred in 12.8% of the population, among men – in 8.9%, among women – in 15.8%; and moderate level – in 24.5% of the population (among men – 21.3%, among women – 26.9%). The most common in the population was the heterozygous C/G genotype (45.1%), the G/G genotype was observed in 34.6% of the population and, finally, C/C in 20.3% of participants. The most common allele of the IL-6 gene of the G-174C polymorphism (rs1800795) was the G allele in 57.5% of the population, and the C allele in

only 42.5%. Among carriers of the G/G genotype of the IL-6 gene, a moderate (39.7%) or severe level of depression (37.3%) prevailed, while there was no depression in the carriers of the C/C genotype of the IL-6 gene (24.2%; $\chi^2 = 10.962$; $df=4$; $p=0.027$). Carrying the C/G genotype of the IL-6 gene increased the chance of developing a severe level of depression by almost 2.9–3.3 times in comparison with the carriage of the C/C genotype. Among carriers of the G/G genotype of the IL-6 gene, a severe level of depression was 3.3 times more common than in carriers of the C/C genotype. Individuals carrying the G allele of the IL-6 gene were 1.6 times more likely to experience a severe level of depression than those carrying the C allele.

Conclusion. The data obtained suggest that the carriage of the G allele of the G-174C polymorphism (rs1800795) of the IL-6 gene may be associated with a severe level of depression.

Keywords: population; men; women; IL-6 gene; depression; polymorphic markers.

Contact: Valery Vasilyevich Gafarov; valery.gafarov@gmail.com

For reference: Gafarov VV, Gromova EA, Panov DO, et al. Depression and polymorphism G-174C (rs1800795) of the IL-6 gene in an open population of 25–44 year old in Russia/Siberia (WHO international program MONICA-psychosocial). *Nevrologiya, neiropsikhiatriya, psikhosomatika* = *Neurology, Neuropsychiatry, Psychosomatics*. 2022;14(5):22–27. DOI: 10.14412/2074-2711-2022-5-22-27

Биологические механизмы, лежащие в основе возникновения депрессии, настолько сложны и противоречивы, что до сих пор остаются до конца не изученной проблемой современной медицины [1]. Депрессия является клинической загадкой, ее возникновение у людей характеризуется этиологическим разнообразием [2]. Депрессия может как быть наследственным заболеванием, так и вызываться внешними воздействиями [1]. Ее можно лечить антидепрессантами, но не всегда эффективно [3]. Один из возможных механизмов возникновения депрессии связан с иммунной системой [4]. У некоторых пациентов с депрессией экспрессируются более высокие уровни цитокинов — посредников иммунной системы, тогда как введение самих цитокинов также может вызвать депрессию. Во многих исследованиях сообщалось о повышенных уровнях провоспалительных цитокинов и их рецепторов в периферической крови и спинномозговой жидкости пациентов с большим депрессивным расстройством. Кроме того, у таких пациентов обнаружено повышение концентрации в периферической крови белков острой фазы, хемокинов, молекул адгезии и медиаторов воспаления, таких как простагландин [5, 6].

Одна из гипотез утверждает, что совместное возникновение депрессии и воспаления происходит из-за необходимости быстрого упреждающего воспалительного ответа после стресса, который спасал жизнь в древние времена, когда инфекция часто бывала фатальной [6]. Воспаление могло также возникнуть, когда человек чувствовал угрозу со стороны другого человека, потому что физическое нападение может открыть путь для инфекции. Эти наследственные механизмы прослеживаются в том факте, что как депрессия, так и активация иммунной системы могут быть результатом социального конфликта через активацию инфламматорного комплекса [7, 8]. Действительно, поведенческие особенности депрессии, такие как социальная изоляция, анорексия, ангедония и повышенная бдительность, сами могут помочь иммунной системе выработать ответ на инфекцию, а цитокины вызывают так называемое «болезненное поведение», коррелятор воспалительной реакции [9]. Если продолжить эту мысль, депрессия может быть хронической, чрезмерно распространенной версией болезненного поведения. Действительно, в развитом мире медицинская наука в значительной степени сдерживает проблему инфекции; тем не менее эта встроенная защитная комбинация депрессии и воспаления все еще с нами, как избыточная тяжелая

артиллерия, оставшаяся после более раннего конфликта, — нежелательная, возможно, опасная, которую трудно изменить. Одно из возможных объяснений этой продолжающейся комбинации состоит в том, что похожие гены имеют отношение как к активации иммунной системы, так и к депрессии [10]. Поэтому целью нашего исследования стало изучение ассоциации полиморфизма G-174C (rs1800795) гена IL-6 с депрессией в открытой популяции населения 25–44 лет г. Новосибирска.

Пациенты и методы. Объектом для изучения послужила репрезентативная выборка населения 25–44 лет г. Новосибирска. В рамках бюджетной темы № 122031700094-5 в 2013–2016 гг. обследовано 403 мужчины (средний возраст — $34 \pm 0,4$ года, респонс — 71%) и 531 женщина (средний возраст — $35 \pm 0,4$ года, респонс — 72%). Общее обследование проводилось по стандартным методикам, включенным в программу ВОЗ «MONICA-психосоциальная (MOPSY)» [11]. Депрессия была оценена с помощью психосоциального опросника MONICA-MOPSY [11].

Методом случайных чисел из общей выборки было отобрано 355 человек, которым было проведено генотипирование. Генотипирование изучаемых полиморфизмов генов проводилось в лаборатории молекулярно-генетических исследований НИИ терапии и профилактической медицины — филиала ИЦиГ СО РАН.

Анализировалось распределение признаков и их числовых характеристик. Проводился анализ простых связей между переменными (таблицы сопряженности). Методом построения таблиц сопряженности проверялась гипотеза

Таблица 1. Распространенность депрессии в открытой популяции населения 25–44 лет, n (%)

Table 1. The prevalence of depression in the open population of 25–44 year old, n (%)

Депрессия	Общая популяция	Мужчины	Женщины
Нет	585 (62,6)	281 (69,7)	304 (57,3)
Средняя	229 (24,5)	86 (21,3)	143 (26,9)
Высокая	120 (12,8)	36 (8,9)	84 (15,8)
Всего	934 (100,0)	403 (100,0)	531 (100,0)

о независимости факторов А и В или однородности фактора В по отношению к уровням фактора А. Достоверность независимости факторов оценивалась по критерию χ^2 [12]. Достоверность была принята при уровне значимости $p \leq 0,05$.

Результаты. Распространенность депрессии в открытой популяции 25–44 лет г. Новосибирска была следующей: высокий уровень депрессии встречался у 12,8% населения (среди мужчин — у 8,9%, среди женщин — у 15,8%); средний уровень — у 24,5% населения (среди мужчин — у 21,3%, среди женщин — у 26,9%; табл. 1).

Таблица 2. Распределение частот генотипов и аллелей гена IL-6 полиморфизм G-174C (rs1800795) в открытой популяции населения 25–44 лет г. Новосибирска

Table 2. Distribution of frequencies of genotypes and alleles of the IL-6 gene G-174C (rs1800795) polymorphism in the open population of the 25–44 year old

Генотип, аллель	Частота, n (%)
Генотипы гена IL-6 полиморфизм G-174C (rs1800795):	
C/C	72 (20,3)
C/G	160 (45,1)
G/G	123 (34,6)
всего	355 (100)
Аллели гена IL-6 полиморфизм G-174C (rs1800795):	
C	298 (42,5)
G	404 (57,5)
всего	702 (100)
Равновесие Харди–Вайнберга: $\chi^2=14,2647$; $p=0,644$; $q=0,365$	

Таблица 3. Депрессия и генотипы гена IL-6 полиморфизм G-174C (rs1800795) в открытой популяции населения 25–44 лет г. Новосибирска, n (%)

Table 3. Depression and genotypes of the IL-6 gene G-174C (rs1800795) polymorphism in the open population of 25–44 year old in Novosibirsk, n (%)

Генотип, аллель	Депрессия			
	нет	средняя	высокая	всего
Генотип гена IL-6 полиморфизм G-174C (rs1800795):				
C/C	36 (24,2)	29 (22,1)	7 (9,3)	72 (20,3)
C/G	70 (47,0)	50 (38,2)	40 (53,3)	160 (45,1)
G/G	43 (28,9)	52 (39,7)	28 (37,3)	123 (34,6)
всего	149 (100)	131 (100)	75 (100)	355 (100)
$\chi^2=10,962$; $df=4$; $p=0,027$				
Аллель гена IL-6 полиморфизм G-174C (rs1800795):				
C	142 (47,7)	104 (40,5)	52 (35,4)	298 (42,5)
G	156 (52,3)	153 (59,5)	95 (64,6)	404 (57,5)
всего	298 (100)	257 (100)	147 (100)	702 (100)
$\chi^2=6,726$; $df=2$; $p=0,035$				

Частоты генотипов гена IL-6, полиморфизм G-174C (rs1800795), представлены в табл. 2 и соответствуют равновесию Харди–Вайнберга. Наиболее часто встречаемым в популяции оказался гетерозиготный генотип C/G (45,1%), генотип G/G наблюдался у 34,6% населения и, наконец, C/C — у 20,3% участников исследования. Наиболее часто встречаемым аллелем гена IL-6, полиморфизм G-174C (rs1800795), был аллель G (среди 57,5% населения), а аллель C — только у 42,5% лиц (см. табл. 2).

Среди носителей генотипа C/C гена IL-6 чаще депрессия отсутствовала (24,2%), высокий уровень депрессии встречался только среди 9,3% обследуемых (мужчин и женщин). Напротив, среди носителей генотипа G/G чаще наблюдался либо средний (39,7%), либо высокий уровень депрессии (37,3%); депрессия отсутствовала у 28,9% носителей данного гомозиготного генотипа ($\chi^2=10,962$; $df=4$; $p=0,027$). Аллель G гена IL-6 чаще наблюдался среди лиц с высоким уровнем депрессии (64,6%), а аллель C — среди населения без депрессии (47,7%; $\chi^2=6,726$; $df=2$; $p=0,035$; табл. 3).

Сравнительный анализ показал, что носительство генотипа C/G (85,1%) гена IL-6 увеличивает шанс развития высокого уровня депрессии в 2,9 раза (95% ДИ 1,197–7,214; $\chi^2=5,860$; $df=1$; $p=0,015$) в сравнении с носительством генотипа C/C без депрессии (34%) и в 3,3 раза (95% ДИ 1,315–8,351; $\chi^2=6,872$; $df=1$; $p=0,009$) — со средним уровнем депрессии (36,7%). Среди носителей генотипа G/G гена IL-6 высокий уровень депрессии (80%) встречался в 3,3 раза (95% ДИ 1,309–8,566; $\chi^2=6,750$; $df=1$; $p=0,009$) чаще, чем в сравнении с носителями генотипа C/C, у которых чаще не было депрессии (45,6%). Лица — носители аллеля G гена IL-6 в 1,6 раза (95% ДИ 1,106–2,499; $\chi^2=6,034$; $df=1$; $p=0,014$) чаще испытывали высокий уровень депрессии (64,6%), чем носители аллеля C, среди которых в основном не было депрессии (47,7%; табл. 4).

Были проанализированы отдельные вопросы шкалы депрессии MOPSY. Большинство лиц — носителей генотипа C/G гена IL-6 были согласны с выражением «Обычно я скучаю» (49%), в сравнении как с носителями генотипа C/C (26%), так и с носителями генотипа C/G гена IL-6 (25%; $\chi^2=6,129$; $df=2$; $p=0,047$). Носители аллеля G чаще были не согласны, что «обычно они скучают» (60,3%), в сравнении с носителями аллеля C (39,7%; $\chi^2=5,991$; $df=1$; $p=0,014$; табл. 5).

Мужчины и женщины — носители генотипа G/G гена IL-6 (63,2%) чаще соглашались с мнением «Я думаю, другим станет лучше, если я умру», в то время как носители гомозиготного генотипа C/C (20,8%) и гетерозиготного генотипа C/G (46,1%) не были согласны с данной сентенцией ($\chi^2=7,218$; $df=2$; $p=0,027$). Аналогично носители мажорного аллеля G (76,3%) чаще под-

держивали предложение, озвученное выше, а носители аллеля С были не согласны (43,5%; $\chi^2=5,791$; $df=1$; $p=0,016$; см. табл. 5).

Обсуждение. В изучаемой популяции молодого трудоспособного населения распространенность депрессии оказалась довольно высока — 37,3% (причем у 12,8% обследованных был высокий уровень депрессии). Распространенность депрессии у женщин (42,7%, большое депрессивное расстройство — у 15,8%) превышала распространенность депрессии среди мужчин (30,2%, большое депрессивное расстройство — у 8,9%), что согласуется с результатами других

авторов, изучающих гендерные особенности распространенности депрессии [13, 14]. Например, в исследовании DEPRES, охватывающем популяцию шести европейских стран, в общей сложности 38 997 мужчин и 41 345 женщин трудоспособного возраста, распространенность большого депрессивного расстройства среди женщин оказалось выше, чем среди мужчин [14].

По мнению некоторых исследователей, существует связь между интерлейкином 6 (ИЛ6) и депрессией [5, 15], хотя эта ассоциация не бесспорна [16]. ИЛ6 секретируется в основном моноцитами и макрофагами периферически, а также астроцитами и микроглией в ЦНС [10]. В нескольких различных исследованиях не было обнаружено значимых ассоциаций между большим депрессивным расстройством, детской депрессией или постинсультной депрессией, а также полиморфизмом в положении 634 или в положении 174 гена *IL-6* [17–20]. Однако в проспективном ис-

Таблица 4. Сравнительный анализ ОШ возникновения депрессии у населения 25–44 лет с различными полиморфизмами гена *IL-6*, полиморфизм *G-174C* (*rs1800795*)

Table 4. A comparative analysis of the OR of the development of depression in the population of 25–44 year old with various polymorphisms of the *IL-6* gene *G-174C* (*rs1800795*)

Генотип, аллель гена <i>IL-6</i> , полиморфизм <i>G-174C</i> (<i>rs1800795</i>)	Депрессия, n (%)	
	нет	высокий уровень
Носители генотипа C/C	36 (34,0)	7 (14,9)
Носители генотипа C/G	70 (66,0)	40 (85,1)
$\chi^2=5,860$; $df=1$; $p=0,015$ Двусторонний тест Фишера — 0,019; ОШ 2,939 (95% ДИ 1,197–7,214)		
	средний уровень	высокий уровень
Носители генотипа C/C	29 (36,7)	7 (14,9)
Носители генотипа C/G	50 (63,3)	40 (85,1)
$\chi^2=6,872$; $df=1$; $p=0,009$ Двусторонний тест Фишера — 0,009; ОШ 3,314 (95% ДИ 1,315–8,351)		
	нет	высокий уровень
Носители генотипа C/C	36 (45,6)	7 (20,0)
Носители генотипа G/G	43 (54,4)	28 (80,0)
$\chi^2=6,750$; $df=1$; $p=0,009$ Двусторонний тест Фишера — 0,012; ОШ 3,349 (95% ДИ 1,309–8,566)		
	нет	высокий уровень
Носители аллеля C	142 (47,7)	52 (35,4)
Носители аллеля G	156 (52,3)	95 (64,6)
$\chi^2=6,034$; $df=1$; $p=0,014$ Двусторонний тест Фишера — 0,015; ОШ 1,663 (95% ДИ 1,106–2,499)		

Примечание. ОШ — отношение шансов; ДИ — доверительный интервал.

Таблица 5. Некоторые пункты шкалы депрессии MOPSY и полиморфизмы гена *IL-6 G-174C* (*rs1800795*)

Table 5. Some issues of the MOPSY depression scale and polymorphisms *IL-6 G-174C* (*rs1800795*)

Генотип, аллель	Утверждение из шкалы депрессии MOPSY «Обычно я скучаю»	
	согласен	не согласен
Генотип гена <i>IL-6</i> , полиморфизм <i>G-174C</i> (<i>rs1800795</i>):		
C/C	25 (26,0)	47 (18,1)
C/G	47 (49,0)	113 (43,6)
G/G	24 (25,0)	99 (38,2)
всего	96 (100)	259 (100)
$\chi^2=6,129$; $df=2$; $p=0,047$		
Аллель гена <i>IL-6</i> , полиморфизм <i>G-174C</i> (<i>rs1800795</i>):		
C	94 (50,0)	204 (39,7)
G	94 (50,0)	310 (60,3)
всего	188 (100)	514 (100)
$\chi^2=5,991$; $df=1$; $p=0,014$		
	«Я думаю, другим станет лучше, если я умру»	
	согласен	не согласен
Генотип гена <i>IL-6</i> , полиморфизм <i>G-174C</i> (<i>rs1800795</i>):		
C/C	2 (10,5)	70 (20,8)
C/G	5 (26,3)	155 (46,1)
G/G	12 (63,2)	111 (33,0)
всего	19 (100)	336 (100)
$\chi^2=7,218$; $df=2$; $p=0,027$		
Аллель гена <i>IL-6</i> , полиморфизм <i>G-174C</i> (<i>rs1800795</i>):		
C	9 (23,7)	289 (43,5)
G	29 (76,3)	375 (56,5)
всего	38 (100)	664 (100)
$\chi^2=5,791$; $df=1$; $p=0,016$		

следовании пациентов, получавших пегилированный интерферон α и рибавирин в рамках терапии вирусного гепатита С, S.J. Bull и соавт. [21] обнаружили, что функциональный полиморфизм G-174C (rs1800795) в промоторной области гена *IL-6* предсказывает симптомы депрессии, но не утомляемость. Наличие двух копий полиморфизма аллеля G с высоким содержанием ИЛ6 было связано с заметным усилением депрессивных симптомов по сравнению с носительством аллеля С с низким содержанием ИЛ6 [21]. Это открытие было позже воспроизведено М. Udina и соавт. [22]; оказалось, что наличие генотипа C/C rs1800795 связано с менее тяжелой депрессией, индуцированной интерфероном α . В нашей работе мы смогли подтвердить результаты предшественников, но уже проводя свое исследование на открытой популяции мужчин и женщин в возрасте от 25 до 44 лет. Мы обнаружили, что среди носителей генотипа C/C гена *IL-6* чаще депрессия отсутствовала (24,2%), в то время как среди носителей генотипа G/G чаще наблюдался либо средний (39,7%), либо высокий уровень депрессии (37,3%). Аллель G гена *IL-6* чаще наблюдался среди лиц с высоким уровнем депрессии (64,6%), а аллель С — среди мужчин и женщин без депрессии (47,7%). Проведя сравнительный анализ, мы установили, что носительство генотипа C/G (85,1%) гена *IL-6* увеличивает шанс развития высокого уровня депрессии почти в 2,9–3,3 раза в сравнении с носителями генотипа C/C, у которых либо был средний уровень депрессии, либо депрессия отсутствовала. Среди носителей генотипа G/G гена *IL-6* высокий уровень депрессии встречался в 3,3 раза чаще в сравнении с носителями генотипа C/C. Лица — носители аллеля G гена *IL-6* в 1,6 раза чаще испытывали высокий уровень депрессии, чем носители аллеля С, среди которых в основном не было депрессии. Кроме того, носители генотипа C/G и аллеля С гена *IL-6* чаще были согласны с выражением «обычно я скучаю», в то время как носители генотипа G/G или мажорного аллеля G гена *IL-6* чаще соглашались с мнением «я думаю, другим станет лучше, если я умру».

Подытоживая, хотелось бы отметить, что демонстрация общего генетического субстрата для депрессии и иммунной активации представляет значительный научный

и клинический интерес и может в дальнейшем раскрыть механизмы, посредством которых врожденная иммунная система и депрессия переплетаются [10]. Мы рассмотрели один из воспалительных генов — ген *IL-6*, который определяет характер депрессии, и, в частности, его полиморфизмы, которые усиливают или ослабляют этот процесс. Исследования, раскрывающие пластичную природу воспалительных генов, особенно влияние неблагоприятных событий на иммунную систему и более позднюю predisposition к депрессии, открывают новую картину сетей и путей, связывающих поведение и иммунную систему [23].

Заключение. По результатам проведенного исследования были сделаны следующие выводы.

1. Распространенность депрессии в открытой популяции 25–44 лет г. Новосибирска была следующей: высокий уровень депрессии встречался у 12,8% населения (среди мужчин — у 8,9%, среди женщин — у 15,8%); средний уровень — у 24,5% населения (среди мужчин — у 21,3%, среди женщин — у 26,9%).
2. Наиболее часто встречаемым в популяции оказался гетерозиготный генотип C/G (45,1%), генотип G/G наблюдался у 34,6% населения и, наконец, C/C — у 20,3% людей. Наиболее часто встречаемым аллелем гена *IL-6*, полиморфизм G-174C (rs1800795), был аллель G — среди 57,5% населения, тогда как аллель С — только у 42,5%.
3. Среди носителей генотипа G/G гена *IL-6* преобладал средний (39,7%) либо высокий уровень депрессии (37,3%), а у носителей генотипа C/C гена *IL-6* депрессия отсутствовала (24,2%; $\chi^2=10,962$; $df=4$; $p=0,027$).
4. Носительство генотипа C/G гена *IL-6* увеличивает шанс развития высокого уровня депрессии почти в 2,9–3,3 раза в сравнении с носителями генотипа C/C. Среди носителей генотипа G/G гена *IL-6* высокий уровень депрессии встречался в 3,3 раза чаще в сравнении с носителями генотипа C/C. Лица — носители аллеля G гена *IL-6* в 1,6 раза чаще испытывали высокий уровень депрессии, чем носители аллеля С.

ЛИТЕРАТУРА / REFERENCES

1. Sullivan P, Neale M, Kendler K. Genetic epidemiology of major depression: review and meta-analysis. *Am J Psychiatry*. 2000 Oct;157(10):1552–62. doi: 10.1176/appi.ajp.157.10.1552
2. Pigott H, Leventhal A, Alter G, Boren J. Efficacy and effectiveness of antidepressants: current status of research. *Psychother Psychosom*. 2010;79(5):267–79. doi: 10.1159/000318293. Epub 2010 Jul 9.
3. Pariante C, Nemeroff C. Unipolar depression. *Handb Clin Neurol*. 2012;106:239–49. doi: 10.1016/B978-0-444-52002-9.00014-0
4. Pollak Y, Yirmiya R. Cytokine-induced changes in mood and behaviour: implications for 'depression due to a general medical condition', immunotherapy and antidepressive treatment. *Int J Neuropsychopharmacol*. 2002 Dec;5(4):389–99. doi: 10.1017/S1461145702003152
5. Valkanova V, Ebmeier K, Allan C. CRP, IL-6 and depression: a systematic review and meta-analysis of longitudinal studies. *J Affect Disord*. 2013 Sep 25;150(3):736–44. doi: 10.1016/j.jad.2013.06.004. Epub 2013 Jul 17.
6. Miller A, Raison C. The role of inflammation in depression: from evolutionary imperative to modern treatment target. *Nat Rev Immunol*. 2016 Jan;16(1):22–34. doi: 10.1038/nri.2015.5
7. Maslank T, Mahaffey L, Tannura K, et al. The inflammasome and danger associated molecular patterns (DAMPs) are implicated in cytokine and chemokine responses following stressor exposure. *Brain Behav Immun*. 2013 Feb;28:54–62. doi: 10.1016/j.bbi.2012.10.014. Epub 2012 Oct 24.
8. Iwata M, Ota K, Duman R. The inflammasome: pathways linking psychological stress, depression, and systemic illnesses. *Brain Behav Immun*. 2013 Jul;31:105–14. doi: 10.1016/j.bbi.2012.12.008. Epub 2012 Dec 20.
9. Peters A. The energy request of inflammation. *Endocrinology*. 2006 Oct;147(10):4550–2. doi: 10.1210/en.2006-0815
10. Barnes J, Mondelli V, Pariante CM. Genetic Contributions of Inflammation to Depression. *Neuropsychopharmacology*. 2017 Jan;42(1):81–98. doi: 10.1038/npp.2016.169. Epub 2016 Aug 24.

11. World Health Organization. MONICA Psychosocial Optional Study. Suggested Measurement Instruments. Copenhagen: WHO Regional Office for Europe; 1988.
12. Bühl A, Zöfel P. SPSS Version 10. Einführung in die moderne Datenanalyse unter Windows 7. München – Boston – San Francisco – Harlow, England – Don Mills, Ontario – Sydney – Mexico City – Madrid – Amsterdam: Addison-Wesley; 2005. 608 p.
13. Parker G, Brotchie H. Gender differences in depression. *Int Rev Psychiatry*. 2010;22(5):429-36. doi: 10.3109/09540261.2010.492391
14. Angst J, Gamma A, Gastpar M, et al; Depression Research in European Society Study. Gender differences in depression. Epidemiological findings from the European DEPRES I and II studies. *Eur Arch Psychiatry Clin Neurosci*. 2002 Oct;252(5):201-9. doi: 10.1007/s00406-002-0381-6
15. Liu Y, Ho R, Mak A. Interleukin (IL)-6, tumour necrosis factor alpha (TNF- α) and soluble interleukin-2 receptors (sIL-2R) are elevated in patients with major depressive disorder: a meta-analysis and meta-regression. *J Affect Disord*. 2012 Aug;139(3):230-9. doi: 10.1016/j.jad.2011.08.003. Epub 2011 Aug 26.
16. Chocano-Bedoya P, Mirzaei F, O'Reilly E, et al. C-reactive protein, interleukin-6, soluble tumor necrosis factor α receptor 2 and incident clinical depression. *J Affect Disord*. 2014 Jul;163:25-32. doi: 10.1016/j.jad.2014.03.023. Epub 2014 Mar 27.
17. Clerici M, Arosio B, Mundo E, et al. Cytokine polymorphisms in the pathophysiology of mood disorders. *CNS Spectr*. 2009 Aug;14(8):419-25. doi: 10.1017/s1092852900020393
18. Hong CJ, Yu YW, Chen TJ, Tsai SJ. Interleukin-6 genetic polymorphism and Chinese major depression. *Neuropsychobiology*. 2005;52(4):202-5. doi: 10.1159/000089003. Epub 2005 Oct 18.
19. Misener VL, Gomez L, Wigg KG, et al. International Consortium for Childhood-Onset MoodTagging SNP association study of the IL-1beta gene (IL1B) and childhood-onset mood disorders. *Am J Med Genet B Neuropsychiatr Genet*. 2009 Jul 5;150B(5):653-9. doi: 10.1002/ajmg.b.30885
20. Misener VL, Gomez L, Wigg KG, et al. Cytokine Genes TNF, IL1A, IL1B, IL6, IL1RN and IL10, and childhood-onset mood disorders. *Neuropsychobiology*. 2008;58(2):71-80. doi: 10.1159/000159775. Epub 2008 Oct 3.
21. Bull SJ, Huezo-Diaz P, Binder EB, et al. Functional polymorphisms in the interleukin-6 and serotonin transporter genes, and depression and fatigue induced by interferon-alpha and ribavirin treatment. *Mol Psychiatry*. 2009 Dec;14(12):1095-104. doi: 10.1038/mp.2008.48. Epub 2008 May 6.
22. Udina M, Moreno-Espana J, Navines R, et al. Serotonin and interleukin-6: the role of genetic polymorphisms in IFN-induced neuropsychiatric symptoms. *Psychoneuroendocrinology*. 2013 Sep;38(9):1803-13. doi: 10.1016/j.psyneuen.2013.03.007. Epub 2013 Apr 6.
23. Baumeister D, Akhtar R, Ciufolini S, et al. Childhood trauma and adulthood inflammation: a meta-analysis of peripheral C-reactive protein, interleukin-6 and tumour necrosis factor- α . *Mol Psychiatry*. 2016 May;21(5):642-9. doi: 10.1038/mp.2015.67. Epub 2015 Jun 2.

Поступила/отрецензирована/принята к печати

Received/Reviewed/Accepted

22.07.2022/06.09.2022/11.09.2022

Заявление о конфликте интересов/Conflict of Interest Statement

Исследование выполнено в рамках бюджетной темы № 122031700094-5. 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 been conducted within budget financed topic No. 122031700094-5. 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>