

Гагулин И.В.^{1,2}, Громова Е.А.^{1,2}, Гафарова А.В.^{1,2}, Гафаров В.В.^{1,2}

¹Научно-исследовательский институт терапии и профилактической медицины — филиал ФГБОУ «Федеральный исследовательский центр Институт цитологии и генетики Сибирского отделения Российской академии наук», Новосибирск, Россия; ²Межведомственная лаборатория эпидемиологии сердечно-сосудистых заболеваний, Новосибирск, Россия
^{1,2}630089, Новосибирск, ул. Бориса Богаткова, 175/1

Полиморфизм G308A гена фактора некроза опухоли α и депрессия в открытой популяции мужчин 25–64 лет г. Новосибирска (эпидемиологическое исследование по программе ВОЗ MONICA-psychosocial)

Цель исследования — изучение ассоциации rs1800629 полиморфизма фактора некроза опухоли α (ФНО α) G308A с депрессией в открытой популяции мужчин 25–64 лет г. Новосибирска.

Пациенты и методы. Работа выполнена в рамках программы ВОЗ MONICA-psychosocial (Multinational Monitoring of Trends and Determinants of Cardiovascular Disease) с использованием материала III скрининга репрезентативной выборки мужчин 25–64 лет открытой популяции г. Новосибирска, проведенного в 1994 г. ($n=657$, средний возраст — $44,3 \pm 0,4$ года, отклик — 82,1%). Для оценки депрессии использовали бланк шкалы депрессии (тест MOPSY). Оценивали выраженность депрессии: нет депрессии, умеренная (УД) или большая (БД) депрессия.

Результаты. Распространенность депрессии в мужской популяции 25–64 лет составила: 29% (УД — 25,9%, БД — 3,1%). Генотип G/G гена ФНО α выявлен в 79,1% случаев, генотип G/A — в 19% и генотип A/A — только в 1,9%. У 88,6% мужчин присутствовал аллель G и только у 11,4% — аллель A. Сравнительный анализ показал, что генотип G/A чаще встречался у мужчин с УД (28,8%) по сравнению с обследованными без депрессии (14,8%): $\chi^2=6,486$; $df=1$; $p=0,011$; отношение шансов (ОШ) — 2,316; 95% доверительный интервал (ДИ) — 1,202–4,463. Генотип G/A также чаще наблюдался у лиц с депрессией (УД и БД; 26,5%), чем у мужчин без депрессии (14,8%): $\chi^2=5,256$; $df=1$; $p=0,022$; ОШ — 2,072; 95% ДИ — 1,103–3,892 по сравнению с носителями генотипа G/G. Носительство аллеля A чаще отмечалось у лиц с УД (17,4%), чем у обследованных без депрессии (8%): $\chi^2=9,67$; $df=1$; $p=0,002$; ОШ — 2,43; 95% ДИ — 1,371–4,307; аналогично носители аллеля A чаще встречались среди лиц с УД и БД (163,6%), чем среди мужчин без депрессии (8%): $\chi^2=9,122$; $df=1$; $p=0,003$; ОШ — 2,296; 95% ДИ — 1,325–3,98.

Обсуждение. Анализ ассоциации полиморфизма G308A гена ФНО α с депрессией показал, что хотя наиболее часто выявляемым генотипом G308A полиморфизма гена ФНО α оказался G/G, гетерозиготный генотип G/A и гомозиготный генотип A/A, аллель A чаще обнаруживались при депрессии. Последующий сравнительный анализ подтвердил, что у лиц с генотипом G/A ОШ развития УД повышается в 2,3 раза, а депрессии (УД и БД) — в 2 раза.

Заключение. Выявлена достоверная ассоциация между уровнем депрессии и полиморфизмом G308A гена ФНО α .

Ключевые слова: мужская популяция; депрессия; полиморфизм G308A гена ФНО α .

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

Для ссылки: Гагулин ИВ, Громова ЕА, Гафарова АВ, Гафаров ВВ. Полиморфизм G308A гена фактора некроза опухоли α и депрессия в открытой популяции мужчин 25–64 лет г. Новосибирска (эпидемиологическое исследование по программе ВОЗ MONICA-psychosocial). Неврология, нейропсихиатрия, психосоматика. 2018;10(1):43–46.

G308A tumor necrosis factor- α gene polymorphism and depression in an open male population aged 25–64 years from Novosibirsk (an epidemiological study according to the WHO MONICA-psychosocial program)

Gagulin I.V.^{1,2}, Gromova E.A.^{1,2}, Gafarova A.V.^{1,2}, Gafarov V.V.^{1,2}

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

^{1,2}175/1, Boris Bogatkov St., Novosibirsk 630089

Objective: to investigate the association of G308A tumor necrosis factor- α (TNF- α) (rs1800629) gene polymorphism with depression in an open male population aged 25–64 years in Novosibirsk.

Patients and methods. The investigation was conducted within the framework of the WHO MONICA-psychosocial (Multinational Monitoring of Trends and Determinants of Cardiovascular Disease) program using the material of Screening III of a representative sample of 25–64-year-old men ($n=657$; mean age, 44.3 ± 0.4 years; response rate, 82.1%) from an open Novosibirsk population in 1994. The depression scale (Mopsy Test) form was used to assess depression. Depression was assessed as none, moderate (MD), or severe (SD).

Results. The prevalence of depression in the 25–64-year-old male population was 29% (MD, 25.9%; SD, 3.1%). There were TNF- α G/G, G/A, and A/A genotypes in 79.1, 19, and 1.9% of cases, respectively. The G allele was present in 88.6% of the men and the A allele was only in 11.4%. Comparative analysis showed that the G/A genotype was more common in men with MD (28.8%) than in those without depression

(14.8%): $\chi^2=6.486$; $df=1$; $p=0.011$; odds ratio (OR), 2.316; 95% confidence interval (CI), 1.202–4.463. The G/A genotype was also more frequently observed in individuals with depression (MD and SD, 26,5%) than in men without depression (14.8%): $\chi^2=5.256$; $df=1$; $p=0.022$; OR, 2.072; 95% CI, 1.103–3.892 compared with G/G genotype carriers. Carriage of the A allele was more often noted in individuals with MD (17.4%) than in those without depression (8%) ($\chi^2=9.67$; $df=1$; $p=0.002$; OR=2.43; 95% CI, 1.371–4.307; similarly, A allele carriers were more common among the individuals with MD and SD (163.6%) than among the examinees without depression (8%) ($\chi^2=9.122$; $df=1$; $p=0.003$; OR=2.296; 95% CI, 1.325–3.98).

Discussion. Analysis of the association of G308A TNF- α gene polymorphism with depression showed that although the G/G genotype proved to be most frequently found in the G308A TNF- α gene polymorphism, the heterozygous G/A genotype and the homozygous A/A genotype, the A allele were more often detected in depression. Subsequent comparative analysis confirmed that the OR for the development of MD and depression (MD and SD) in individuals with the G/A genotype was increased by 2.3 and 2 times, respectively.

Conclusion. A significant association was found between depression and G308A TNF- α gene polymorphism.

Keywords: male population; depression; G308A TNF- α polymorphism.

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

For reference: Gagulin IV, Gromova EA, Gafarova AV, Gafarov VV. G308A tumor necrosis factor- α gene polymorphism and depression in an open male population aged 25–64 years from Novosibirsk (an epidemiological study according to the WHO MONICA-psychosocial program). *Nevrologiya, neiropsikhiatriya, psikhosomatika* = *Neurology, neuropsychiatry, psychosomatics*. 2018;10(1):43–46.

DOI: <http://dx.doi.org/10.14412/2074-2711-2018-1-43-46>

В современном мире депрессия считается одним из наиболее распространенных заболеваний [1] — с этим состоянием связано около 10% всех обращений к врачу общей практики [2]. Есть мнение, что депрессия представляет собой клиническую загадку и затрагивает людей множеством различных способов [3]. Антидепрессанты не всегда эффективны при депрессии [4]. Она может быть обусловлена как наследственностью, так и воздействием внешних факторов [5]. Биологические механизмы, лежащие в основе заболевания, остаются неуловимыми, что лишает нас возможности решить проблему депрессии, в то же время причиной депрессии может быть нарушение работы иммунной системы [6]. Во многих исследованиях сообщалось о повышении уровня воспалительных цитокинов и их рецепторов в периферической крови и цереброспинальной жидкости у пациентов с большой депрессией (БД). Кроме того, у этих пациентов в периферической крови обнаружено увеличение концентрации белков острой фазы, хемокинов, молекул адгезии и медиаторов воспаления, таких как простагландины [7, 8]. По одной из гипотез, совместное возникновение депрессии и воспаления связано с необходимостью быстрого превентивного воспалительного ответа после стресса. Это было спасением для наших предков, у которых инфекция часто оказывалась фатальной [8]. Воспаление могло возникнуть при внешней угрозе и физической атаке, которая приводила к заражению. Как депрессия, так и иммунная активация могли быть результатом социального конфликта, приводившего к активации воспалительного комплекса [9, 10]. Одним из возможных объяснений этой постоянной комбинации является то, что гены фактора некроза опухоли α (ФНО α), интерлейкина (ИЛ) 1, ИЛ6, ИЛ8, ИЛ10 имеют отношение и к иммунной активации, и к депрессии [11–13].

ФНО α является провоспалительным цитокином, который секретируется в основном моноцитами и макрофагами, а его продукция микроглией контролирует гомеостаз в ЦНС [12]. Ген ФНО α расположен на 6-й хромосоме в высоковариабельном участке генома бр21.3 и в регуляторной области имеет ряд однонуклеотидных полиморфизмов. Наибольший интерес представляет замена гуанина на аденин в позиции 308(G/A) (*rs1800629*), которая влияет на уровень продукции белка ФНО [14].

Цель исследования — изучение ассоциации *rs1800629* полиморфизма гена ФНО α G308A с депрессией в открытой популяции мужчин 25–64 лет г. Новосибирска.

Пациенты и методы. Изучение ассоциации полиморфизма G308A гена ФНО α в популяции мужчин 25–64 лет, жителей одного из районов г. Новосибирска, с депрессией проводили на материале крупномасштабного эпидемиологического исследования, выполненного в рамках III скрининга программы ВОЗ MONICA (Multinational Monitoring of Trends and Determinants of Cardiovascular Disease) в 1994 г.

Репрезентативная выборка была сформирована согласно требованиям протокола программы MONICA [15] на основе избирательных списков с использованием таблицы случайных чисел. В исследование вошли 657 мужчин, средний возраст — $44,3 \pm 0,4$ года. Отклик составил 82,1%. Для оценки депрессии использовали бланк шкалы депрессии (тест MOPSY) [15], включавший 15 утверждений, который испытуемые заполняли самостоятельно. Для ответа на каждое утверждение предлагалось два варианта: «согласен», «не согласен». Определяли выраженность депрессии: нет депрессии (НД), умеренная депрессия (УД), БД. Методики были строго стандартизированы и соответствовали требованиям протокола MONICA.

Обработка материала произведена в Хельсинки (Финляндия). Контроль качества осуществлялся в центрах контроля качества MONICA: Данди (Шотландия), Прага (Чехия), Будапешт (Венгрия). Представленные результаты признаны удовлетворительными [15]. Генотипирование изучаемого полиморфизма G308A гена ФНО α проводилось по опубликованным методикам [16] в лаборатории молекулярно-генетических исследований Научно-исследовательского института терапии и профилактической медицины (филиал Института цитологии и генетики), Новосибирск. Статистический анализ выполняли с помощью пакета программ SPSS-11,5 [17]. Анализировали распределение признаков и их числовых характеристик. Проводили оценку простых связей между переменными. Гипотезу о независимости факторов А и В или однородности фактора В по отношению к уровням фактора А проверяли методом построения таблиц сопряженности. Достоверность независимости факторов оценивали по критерию χ^2 [17].

Таблица 1. Частота генотипов и аллелей полиморфизма гена *ФНОα* в популяции мужчин 25–64 лет Новосибирска, *n* (%)

Показатель	Частота
Генотип:	
<i>G/G</i>	204 (79,1)
<i>G/A</i>	49 (19)
<i>A/A</i>	5 (1,9)
Аллель:	
<i>G</i>	457 (88,6)
<i>A</i>	59 (11,4)
Соответствие равновесию Харди–Вайнберга $\chi^2=1,000$, $\text{chi-sq}_{05}=3,841$	

Результаты. По нашим данным, распространенность депрессии в мужской популяции 25–64 лет составила: 29% (УД – 25,9%, БД – 3,1%). Частоты генотипов *G308A* полиморфизма гена *ФНОα* в популяции мужчин г. Новосибирска находятся в равновесии Харди–Вайнберга. Генотип *G/G* гена *ФНОα* встречался у 79,1% лиц, генотип *G/A* – у 19% и генотип *A/A* – только у 1,9%. У 88,6% мужчин присутствовал аллель *G* и только у 11,4% – аллель *A* (табл. 1).

Гетерозиготный генотип *G/A* чаще отмечался у лиц с БД (15,8%) и УД (27,7%), чем у мужчин без депрессии (14,7%). Гомозиготный генотип *A/A* также чаще выявлялся при УД (3,6%) и БД (5,3%): $\chi^2=10,29$; $\text{df}=4$; $p=0,036$. Наиболее распространенным у всех обследованных был аллель *G*, в то время как аллель *A* чаще всего встречался у мужчин с УД (17,5%): $\chi^2=9,96$; $\text{df}=2$; $p=0,008$ (табл. 2).

Таблица 2. Распределение носителей различных генотипов и аллелей гена *ФНОα* по уровню депрессии, *n* (%)

Показатель	Нет депрессии	УД	БД
Генотип:			
<i>G/G</i>	132 (84,6)	57 (68,7)	15 (78,9)
<i>G/A</i>	23 (14,7)	23 (27,7)	3 (15,8)
<i>A/A</i>	1 (0,6)	3 (3,6)	1 (5,3)
$\chi^2=10,29$; $\text{df}=4$; $p=0,036$			
Аллель:			
<i>G</i>	287 (92)	137 (82,5)	33 (86,8)
<i>A</i>	25 (8)	29 (17,5)	5 (13,2)
$\chi^2=9,96$; $\text{df}=2$; $p=0,008$			

Сравнительный анализ в группах, отличающихся по уровню депрессии, показал, что носители генотипа *G/A* чаще обнаруживались среди мужчин с УД (28,8%), чем среди лиц без депрессии (14,8%) в сравнении с носителями генотипа *G/G*: $\chi^2=6,486$; $\text{df}=1$; $p=0,011$; отношение шансов (ОШ) – 2,316; 95% доверительный интервал (ДИ) – 1,202–4,463. Также сравнительный анализ носителей разных генотипов гена *ФНОα* показал, что генотип *G/A* чаще наблюдался у лиц с депрессией (УД и БД; 26,5%), чем у лиц без депрессии

(14,8%), по сравнению с носителями генотипа *G/G*: $\chi^2=5,256$; $\text{df}=1$; $p=0,022$; ОШ – 2,072; 95% ДИ – 1,103–3,892. Сравнительный анализ носителей аллелей *G* и *A* *ФНОα* среди мужчин с депрессией и без нее показал, что аллель *A* в генотипе чаще выявляется при УД (17,4%), чем в ее отсутствие (8%): $\chi^2=9,67$; $\text{df}=1$; $p=0,002$; ОШ – 2,43; 95% ДИ – 1,371–4,307; аналогично носители аллеля *A* чаще встречались среди лиц с депрессией (УД и БД; 63,6%), чем среди мужчин без депрессии (8%): $\chi^2=9,122$; $\text{df}=1$; $p=0,003$; ОШ – 2,296; 95% ДИ – 1,325–3,98.

Обсуждение. В изученной популяции почти треть мужчин испытывали депрессию, поэтому была предпринята попытка проанализировать ассоциацию полиморфизма *G308A* гена *ФНОα* с депрессией в открытой популяции мужчин 25–64 лет г. Новосибирска. Наиболее часто выявляемым генотипом *G308A* полиморфизма гена *ФНОα* оказался *G/G*: он наблюдался почти у 80% мужчин, кроме того, этот же генотип преобладал во всех группах, отличающихся по уровню депрессии. Однако установлено, что гетерозиготный генотип *G/A* и гомозиготный генотип *A/A*, аллель *A* чаще обнаруживались при депрессии. В дальнейшем с помощью сравнительного анализа мы смогли подтвердить, что у лиц с генотипом *G/A* ОШ развития УД повышается в 2,3 раза, а депрессии (УД и БД) – в 2 раза. Носительство аллеля *A* в генотипе также повышает шанс развития депрессии более чем в 2 раза. Хотя в мировой литературе мы нашли противоположные результаты [18], наши данные находят подтверждение в работе Т.У. Јун и соавт. [19], которые показали, что у лиц с БД в генотипе гена *ФНОα* чаще встречается аллель *A*. В другом исследовании было установлено, что аллель *ФНОα 308A* ассоциирован с постинсультной депрессией [20].

Заключение. Таким образом, распространенность депрессии в мужской популяции 25–64 лет составила 29% (УД – 25,9%, БД – 3,1%). Генотип *G/G* гена *ФНОα* встречался у 79,1% лиц, генотип *G/A* – у 19% и генотип *A/A* – только у 1,9%. У 88,6% мужчин присутствовал аллель *G* и лишь у 11,4% – аллель *A*. Генотип *G/A* гена *ФНОα* чаще встречался у лиц с БД (15,8%) и УД (27,7%). Гомозиготный генотип *A/A* также чаще выявлялся у лиц с УД (3,6%) и БД (5,3%). У лиц с депрессией и без нее отмечена наибольшая частота аллеля *G*, в то время как аллель *A* чаще всего присутствовал только у мужчин с УД. Генотип *G/A* гена *ФНОα* чаще обнаруживался у лиц с БД (15,8%) и УД (27,7%). Гомозиготный генотип *A/A* также чаще встречался у лиц с УД (3,6%) и БД (5,3%). Наиболее распространен среди лиц с депрессией и без таковой аллель *G*, в то время как аллель *A* чаще всего определялся только при УД. Носительство аллеля *ФНОα 308A* увеличивает шанс развития депрессии у мужчин в открытой популяции 25–64 лет. Полученные данные открывают дальнейшие перспективы для исследований.

ЛИТЕРАТУРА

1. Berg AO, Allan JD, Frame PS, et al. U.S. Preventive Services Task Force. Screening for depression: recommendations and rationale. *Ann Intern Med.* 2002 May 21;136(10):760-4. doi: 10.7326/0003-4819-136-10-200205210-00012
2. Топчий НВ. Депрессивные расстройства в практике поликлинического врача. Фарма-тека. 2005;(10):36–41. [Topchiy NV Depressive disorders in the outpatient practice of a physician. *Farmateka.* 2005;(10):36-41. (In Russ.)].
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. Pigott H, Leventhal A, Alter G, et al. Efficacy and effectiveness of antidepressants: current status of research. *Psychother Psychosom.* 2010;79(5):267-79. doi: 10.1159/000318293. Epub 2010 Jul 9.
5. 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
6. Zunszain PA, Anacker C, Cattaneo A, et al. Glucocorticoids, cytokines and brain abnormalities in depression. *Prog Neuropsychopharmacol Biol Psychiatry.* 2011 Apr 29;35(3):722-9. doi: 10.1016/j.pnpbp.2010.04.011. Epub 2010 Apr 18.
7. 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.
8. 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.
9. 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.
10. Maslanik 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.
11. 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.
12. Dowlati Y, Herrmann N, Swardfager W, et al. A meta-analysis of cytokines in major depression. *Biol Psychiatry.* 2010 Mar 1;67(5):446-57. doi: 10.1016/j.biopsych.2009.09.033. Epub 2009 Dec 16.
13. Postal M, Lapa AT, Sinicato NA, et al. Depressive symptoms are associated with tumor necrosis factor alpha in systemic lupus erythematosus. *J Neuroinflammation.* 2016 Jan 6;13:5. doi: 10.1186/s12974-015-0471-9.
14. Hajeer AH, Hutchinson IV. Influence of TNF alpha gene polymorphisms on TNF alpha production and disease. *Hum Immunol.* 2001 Nov;62(11):1191-9.
15. MONICA Monograph and Multimedia Sourcebook. Helsinki; 2003. 237 p.
16. Warzocha K, Ribeiro P, Jacques B, et al. Genetic polymorphisms in the Tumor Necrosis Factor Locus Influence Non-Hodgkin's Lymphoma Outcome. *Blood.* 1998 May 15;91(10):3574-81.
17. Бююль А, Цёфель П. SPSS: искусство обработки информации. Анализ статистических данных и восстановление скрытых закономерностей. Санкт-Петербург: DiaSoftЮПИ; 2015. 608 с. [Byuyul' A, Tsefel' P. *SPSS: iskusstvo obrabotki informatsii. Analiz statisticheskikh dannyykh i vosstanovlenie skrytykh zakonornostei* [SPSS: the art of information processing. The analysis of statistical data and restoration of hidden patterns]. Saint-Petersburg: DiaSoftYuP; 2015. 608 p.]
18. 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
19. Jun TY, Pae CU, Hoon-Han, et al. Possible association between -G308A tumour necrosis factor-alpha gene polymorphism and major depressive disorder in the Korean population. *Psychiatr Genet.* 2003 Sep;13(3):179-81. doi: 10.1111/j.1365-3083.2011.02602.x
20. Kim JM, Stewart R, Kim SW, et al. Associations of cytokine gene polymorphisms with post-stroke depression. *World J Biol Psychiatry.* 2012 Dec;13(8):579-87. doi: 10.3109/15622975.2011.588247. Epub 2011 Jul 27.

Поступила 14.12.2017

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.