Вовлечённость генов медиаторов воспаления в формирование индивидуальных различий в уровне депрессивности

© Ю. Д. Давыдова¹, А. В. Казанцева¹, Р. Ф. Еникеева¹, Р. Н. Мустафин²,
М. М. Лобаскова³, С. Б. Малых³, Э. К. Хуснутдинова¹

¹*Институт биохимии и генетики Уфимского федерального исследовательского центра Российской академии наук
Россия, Республика Башкортостан, 450054 г. Уфа, проспект Октября, 71, лит. 1Е.*

²*Башкирский государственный медицинский университет
Россия, Республика Башкортостан, 450008 г. Уфа, ул. Ленина, 3.*

³*Психологический институт Российской академии образования
Россия, 125009 г. Москва, ул. Моховая, 9к4.*

*Email: julia.dmitrievna @list.ru

Целью настоящего исследования являлась оценка основных эффектов полиморфных локусов генов *TNF* (*rs1041981*, *rs1800629*), *IL6* (*rs1800795*) и *IL6R* (*rs2228145*), а также ген-средовых взаимодействий в фенотипических вариациях уровня депрессивности у 1035 психически здоровых индивидов с учётом половой и этнической принадлежности. В результате статистического анализа был выявлен значимый модулирующий эффект таких средовых факторов, как сезон рождения и порядок рождения, в случае ассоциации полиморфных локусов *rs1041981* и *rs1800629* с уровнем депрессивности.

Ключевые слова: депрессия, депрессивность, воспаление, ген-средовые взаимодействия.

Депрессия (депрессивное расстройство, ДР) – это психическое расстройство, характеризующееся патологически сниженным настроением, торможением интеллектуальной и моторной деятельности, снижением витальных побуждений с пессимистической оценкой себя и своего положения в окружающей действительности. Как известно, ДР является многофакторной психопатологией, предрасположенность к которой определяется действием широкого спектра психологических, социальных, нейрохимических и наследственных факторов, а также их взаимодействием между собой [1]. Согласно результатам близнецовых исследований, коэффициент наследуемости депрессии составляет 29–46% для различных фенотипов ДР [2], причём значительный вклад в формирование признака, наряду с моноаминергическими системами, вносит явление воспалительного процесса в организме. Об этом свидетельствуют данные о повышенной экспрессии воспалительных медиаторов, в частности С-реактивного белка острой фазы воспаления CRP (ген *CRP*), фактора некроза опухоли альфа (*TNF*) и интерлейкинов (*IL1B*, *IL6*) у пациентов с депрессивным эпизодом. Это объясняется тем, что стресс любого происхождения, которому подвергаются индивиды, сопровождается ростом концентрации цитокинов в крови и повышением проницаемости гематоэнцефалического барьера. Подобные изменения приводят к способности циркулирующих в крови цитокинов проникать в мозг, запускать нейровоспалительные реакции, что может способствовать развитию ДР и других психопатологий. Вместе с тем, существуют убедительные доказательства того, что под воздействием воспалительных медиаторов зна-

чительно снижается синаптическая доступность моноаминов, что, как известно, является одним из основных механизмов в патогенезе ДР [3].

Известно, что ряд средовых факторов может выступать в качестве триггера для развития повышенной депрессивности посредством механизмов эпигенетической регуляции. Результаты близнецовых исследований свидетельствуют о том, что проявление фенотипа, связанного с расстройством поведения, варьируется в зависимости от места проживания (в городской или сельской местности), от характера детско-родительских взаимоотношений, этнической и половой принадлежности индивида (что может быть обусловлено различиями в деятельности нервной и эндокринной систем, в транскрипционных профилях генов мужчин и женщин), а также от других факторов [4]. Исходя из этого, в рамках психогенетических исследований особо актуальным представляется учёт модулирующего эффекта средового компонента в анализе ассоциаций полиморфных локусов генов с исследуемым признаком.

Целью данного исследования является оценка основного эффекта полиморфных локусов генов *TNF* (*rs1041981*, *rs1800629*), *IL6* (*rs1800795*) и *IL6R* (*rs2228145*), а также ген-средовых взаимодействий (gen $\times$ environment interaction, G $\times$ E) в формировании индивидуальных различий в уровне депрессивности у психически здоровых индивидов.

Материалы и методы исследования. В качестве материала в настоящем исследовании использовалась ДНК 1035 индивидов без наследственной отягощенности психическими заболеваниями (79.13% женщин) в возрасте 18-25 лет (средний возраст: 21.85 $\pm$ 1.71 лет) – студентов ВУЗов РФ разной этнической принадлежности (русских – 344, татар – 262, удмуртов – 224, башкир – 106, индивидов смешанной этнической принадлежности – 99). У всех индивидов была собрана информация социального характера, включающая этническую принадлежность до трёх поколений, особенности детско-родительских отношений, уровень доходов семьи, место воспитания, число детей в семье и порядок рождения, наличие хронических заболеваний, табакокурения и др. Все участники заполнили добровольное согласие на участие в исследовании. Исследование было одобрено биоэтическим комитетом ИБГ УФИЦ РАН.

Для определения уровня депрессивности была использована шкала депрессии Бека (Beck Depression Inventory). Для молекулярно-генетического анализа полиморфных локусов была использована ДНК, выделенная методом фенол-хлороформной экстракции. Генотипирование 4 полиморфных локусов генов *TNF* (*rs1041981*, *rs1800629*), *IL6* (*rs1800795*) и *IL6R* (*rs2228145*) проводилось методом ПЦР в реальном времени с использованием коммерческих наборов (LGC Genomics, UK) на амплификаторе «CFX96» (BioRad, США) с возможностью проведения анализа флуоресценции по конечной точке.

Статистическая обработка результатов включала линейный регрессионный анализ с включением половой и этнической принадлежности в качестве ковариат (PLINK v.1.9). Оценка эффекта ген-средовых взаимодействий была осуществлена с помощью множественного линейного регрессионного анализа, в котором в качестве независимых переменных выступали полиморфные локусы, социальные факторы, половая и этническая принадлежность, в то время как уровень депрессивности – в качестве зависимой переменной. Стратификационный анализ был проведен с использованием непараметрического критерия Манна-Уитни (SPSS 21). Процедура FDR (False Discovery Rate) была использована для коррекции на множественность сравнений (PLINK v.1.9).

Результаты и обсуждение. Результаты оценки распределения частот аллелей и генотипов полиморфных локусов генов *TNF* (*rs1041981*, *rs1800629*), *IL6* (*rs1800795*) и *IL6R* (*rs2228145*) соответствовали распределению Харди-Вайнберга ($P = 0.11$ для *rs1041981*, $P = 0.51$ для *rs1800629*, $P = 0.51$ для *rs1800795*, $P = 0.44$ для *rs2228145*).

В результате линейного регрессионного анализа не было выявлено ассоциации полиморфных локусов генов *TNF* (*rs1041981*, *rs1800629*), *IL6* (*rs1800795*) и *IL6R* (*rs2228145*) с вариациями уровня депрессивности ($P > 0.05$). Последующий стратификационный анализ, проведенный среди мужчин, женщин, индивидов русской, татарской, удмуртской и башкирской этнической принадлежности, также не продемонстрировал ассоциаций с уровнем депрессивности.

Вторым этапом обработки результатов являлась оценка эффекта ген-средовых взаимодействий, учитывающего, наряду с генетическими вариантами, вовлеченность различных социальных параметров. Таким образом, было показано, что такие факторы, как «сезон рождения» и «порядок рождения» модулируют ассоциацию полиморфных локусов в гене *TNF* с индивидуальным уровнем депрессивности. В частности, более низкий уровень депрессивности был более характерен для носителей минорного аллеля *rs1041981**A, родившихся осенью, по сравнению с индивидами, рождёнными в другое время года ($\beta = -2.002$; $r^2 = 0.025$; $P = 0.011$; $P_{FDR} = 0.045$). Предполагается, что вовлеченность «сезона рождения» в вариации депрессивности и других свойств личности может быть опосредована сезонными изменениями в частоте некоторых инфекционных заболеваний, различиями в рационе питания в период пренатального развития и другими особенностями. Данные факторы могут оказывать влияние на возникновение врожденных структурных и функциональных изменений мозга, а также на уровень активности нейромедиаторных систем. Кроме того, было обнаружено, что носители аллеля *rs1800629**A, являющиеся младшими из трёх или большего числа детей в семье, имели более высокие средние показатели депрессивности ($\beta = 3.667$; $r^2 = 0.057$; $P = 0.028$). Обнаруженный эффект может быть объяснен исходя из «теории истощения ресурсов», согласно которой каждый последующий ребенок требует от родителей больше ресурсов, а в условиях их дефицита (если индивид является младшим ребенком в семье) могут формироваться различия в уровне депрессивности, связанные со стрессовой чувствительностью, в зависимости от наличия определенного варианта *rs1800629* в гене *TNF* [5].

Вывод. Таким образом, выявленные нами ассоциации уровня депрессивности с такими средовыми факторами, как «сезон рождения» и «порядок рождения», могут указывать на возможные эпигенетические изменения, затрагивающие тонкую регуляцию генной экспрессии в онтогенезе, что требует проведения дальнейших исследований.

Работа выполнена в рамках государственного задания Минобрнауки РФ (№ АААА-А21-121011990119-1). Образцы ДНК взяты из ЦКП «Коллекция биологических материалов человека» ИБГ УФИЦ РАН, поддержанного Программой биоресурсных коллекций ФАНО России (соглашение № 007-030164/2).

Литература

1. Смулевич А. Б. Депрессии при психических и соматических заболеваниях // М.: Медицинское информационное агентство, 2015. 640 с.
2. Kendler K. S., Gatz M., Gardner C. O., Pedersen N. L. A Swedish national twin study of lifetime major depression // *Am. J. Psychiatry*. 2006. V. 163(1). P. 109–114. DOI 10.1176/appi.ajp.163.1.109.
3. Давыдова Ю. Д., Еникеева Р. Ф., Казанцева А. В. и др. Генетические основы предрасположенности к депрессивным расстройствам // *Вавиловский журнал генетики и селекции*. 2019. Т. 23. № 4. С. 465–472. DOI 10.18699/VJ19.515.

4. Мустафин Р. Н., Еникеева Р. Ф., Давыдова Ю. Д., Хуснутдинова Э. К. Роль эпигенетических факторов в развитии депрессивных расстройств // Генетика. 2018. Т. 54. № 12. С. 1376–1389. DOI 10.1134/S001667581812010X.
5. Härkönen J. Birth Order effects on educational attainment and educational transitions in West Germany // Eur. Sociol. Rev. 2014. V. 30(2). P. 166–179. DOI 10.1093/esr/jct027.

The role of inflammatory cytokine genes in individual differences in depression level

Yu. D. Davydova^{1*}, A. V. Kazantseva¹, R. F. Enikeeva¹, R. N. Mustafin², M. M. Lobaskova³, S.B. Malykh³, E.K. Khusnutdinova¹

¹*Institute of Biochemistry and Genetics – Subdivision of the Ufa Federal Research Centre of the Russian Academy of Sciences
71 Prospekt Oktyabrya, 450054 Ufa, Republic of Bashkortostan, Russia.*

²*Bashkir State Medical University
3 Lenin Street, 450008 Ufa, Republic of Bashkortostan, Russia.*

³*Psychological Institute of Russian Academy of Education
9/4 Mokhovaya Street, 125009 Moscow, Russia.*

**Email: julia.dmitrievna@list.ru*

The present study aimed to assess the main effects of *TNF* (*rs1041981*, *rs1800629*), *IL6* (*rs1800795*) and *IL6R* (*rs2228145*) gene polymorphisms together with G×E effects on individual differences in depression level in 1035 mentally healthy individuals with sex and ethnicity as covariates. As a result of statistical analysis we observed that birth season and order of birth significantly affected association of *rs1041981* and *rs1800629* and depression level.

Keywords: depression, depressiveness, inflammation, gene-environment interactions.