

DOI: 10.52727/2078-256X-2025-21-3-309-319

## Ассоциации депрессии с генами-кандидатами, связанными с атеросклероз-зависимыми сердечно-сосудистыми заболеваниями, среди лиц 25–64 лет

В.В. Гафаров, Е.А. Громова, В.Н. Максимов, Е.В. Шахтшнейдер, И.В. Гагулин,  
К.В. Лихенко-Логвиненко, А.В. Гафарова

Научно-исследовательский институт терапии и профилактической медицины –  
филиал Федерального государственного бюджетного научного учреждения  
«Федеральный исследовательский центр Институт цитологии и генетики  
Сибирского отделения Российской академии наук»  
Россия, 630089, г. Новосибирск, ул. Бориса Богаткова, 175/1

### Аннотация

Цель исследования: выявить наиболее значимые ассоциации депрессии с генами-кандидатами, связанными с атеросклероз-зависимыми сердечно-сосудистыми заболеваниями, среди лиц 25–64 лет г. Новосибирска. **Материал и методы.** Изучение ассоциации генов-кандидатов с депрессией в популяции лиц 25–64 лет г. Новосибирска проводилось на материале трех крупномасштабных эпидемиологических исследований, в которых принимали участие жители Октябрьского района г. Новосибирска. В настоящее исследование вошли: III скрининг программы ВОЗ «MONICA»-психосоциальная в 1994–1995 г. (657 мужчин); IV скрининг «НАРИЕЕ» 2003–2005 г. (642 мужчины); VI скрининг населения в 2013–2017 г. (403 мужчины и 531 женщина). Генотипирование изучаемых полиморфизмов осуществлялось в лаборатории молекулярно-генетических исследований НИИТПМ – филиал ИЦиГ (г. Новосибирск). **Результаты.** Найдена достоверная ассоциация депрессии с носительством следующих генотипов:  $SL_A$  и  $L_A L_A$  гена *SLC6A4* «длинных» аллелей (от шести повторов и выше) гена *DRD4*, 9/9 гена *SLC6A3*, генотипа Т/С гена *DRD2/ANKK1 Taq1A*, G/G гена *COMT*, С/G гена *IL-6*, G/A гена *TNF-α* и ε3/4 гена *APOE* ( $p < 0,05$ ). **Заключение.** Демонстрация общего генетического субстрата для депрессии и атеросклероз-связанных сердечно-сосудистых заболеваний может в дальнейшем раскрыть механизмы двунаправленной связи, посредством которых депрессия и сердечно-сосудистые заболевания потенцируют друг друга.

**Ключевые слова:** депрессия, атеросклероз, ген *SLC6A4*, ген *DRD4*, ген *SLC6A3*, ген *DRD2/ANKK1 Taq1A*, ген *COMT*, ген *IL-6*, ген *TNF-α*, ген *APOE*.

**Конфликт интересов.** Авторы заявляют об отсутствии конфликта интересов.

**Финансирование.** Исследование выполнено в рамках бюджетной темы НИИТПМ – филиал ИЦиГ СО РАН «Изучение молекулярно-генетических и молекулярно-биологических механизмов развития распространенных терапевтических заболеваний в Сибири для совершенствования подходов к их ранней диагностике и профилактике» (FWNR-2024-0002).

**Автор для переписки.** Гафаров В.В., e-mail: valery.gafarov@gmail.com

**Для цитирования.** Гафаров В.В., Громова Е.А., Максимов В.Н., Шахтшнейдер Е.В., Гагулин И.В., Лихенко-Логвиненко К.В., Гафарова А.В. Ассоциации депрессии с генами-кандидатами, связанными с атеросклероз-зависимыми сердечно-сосудистыми заболеваниями, среди лиц 25–64 лет. *Атеросклероз*, 2025; 21 (3): 309–319. doi: 10.52727/2078-256X2025-21-3-309-319

## Associations of depression with candidate genes associated with atherosclerosis-dependent cardiovascular diseases among individuals aged 25–64

V.V. Gafarov, E.A. Gromova, V.N. Maksimov, E.V. Shakhtshneider, I.V. Gagulin,  
K.V. Likhenko-Logvinenko, A.V. Gafarova

© Гафаров В.В., Громова Е.А., Максимов В.Н., Шахтшнейдер Е.В., Гагулин И.В., Лихенко-Логвиненко К.В., Гафарова А.В., 2025

Research Institute of Internal and Preventive Medicine –  
Branch of the Institute of Cytology and Genetics, Siberian Branch of the Russian Academy of Sciences  
175/1, Boris Bogatkov st., Novosibirsk, 630089, Russia

## Abstract

The aim of the study: to identify the most significant associations of depression with candidate genes associated with atherosclerosis-related cardiovascular diseases among individuals aged 25–64 in Novosibirsk. **Material and methods.** The study of the association of candidate genes with depression in the population of individuals aged 25–64 years in Novosibirsk was carried out using the material of three large-scale epidemiological studies in which residents of the Oktyabrsky district of Novosibirsk participated. This study included: III screening of the WHO MONICA psychosocial program in 1994–1995 (657 men); IV screening “HAPIEE” 2003–2005 (642 men); VI screening of the population in 2013–2017 (403 men and 531 women). Genotyping of the studied polymorphisms was carried out in the laboratory of molecular genetic studies of the Research Institute of Therapeutic Microbiology and Microbiology, branch of the Institute of Cytology and Genetics (Novosibirsk). **Results.** A reliable association was found between depression and carriage of the following genotypes: SLA and LALA of the *SLC6A4* gene, “long” alleles (6 repeats and higher) of the *DRD4* gene, 9/9 of the *SLC6A3* gene, T/C genotype of the *DRD2/ANKK1 TaqIA* gene, G/G of the *COMT* gene, C/G of the *IL-6* gene, G/A of the *TNF- $\alpha$*  gene and  $\epsilon$ 3/4 of the *APOE* gene ( $p < 0.05$ ). **Conclusions.** The demonstration of a common genetic substrate for depression and atherosclerosis-related cardiovascular diseases may further reveal the bidirectional mechanisms by which depression and cardiovascular diseases potentiate each other.

**Keywords:** depression, atherosclerosis, *SLC6A4* gene, *DRD4* gene, *SLC6A3* gene, *DRD2/ANKK1 TaqIA* gene, *COMT* gene, *IL-6* gene, *TNF- $\alpha$*  gene, *APOE* gene.

**Conflict of interest.** The authors declare no conflict of interest.

**Funding.** The study was carried out within the budget theme of the Research Institute of Therapeutic and Preventive Medicine – branch of the Institute of Cytology and Genetics SB RAS No. FWNR-2024-0002.

**Correspondence.** Gafarov V.V., e-mail: valery.gafarov@gmail.com

**Citation.** Gafarov V.V., Gromova E.A., Maksimov V.N., Shakhtshneider E.V., Gagulin I.V., Likhenko-Logvinenko K.V., Gafarova A.V. Associations of depression with candidate genes associated with atherosclerosis-dependent cardiovascular diseases among individuals aged 25–64. *Atherosclerosis*, 2025; 21 (3): 309–319. doi: 10.52727/2078-256X-2024-21-3-309-319

## Введение

Депрессия – гетерогенное состояние, первичные проявления которого характеризуются потерей интереса и способности справляться с трудностями [1]. Это психическое расстройство становится все более серьезной проблемой общественного здравоохранения, затрагивая 350 миллионов человек во всем мире [2]. Всемирная организация здравоохранения поставила депрессию на четвертое место среди основных причин заболеваний в мире, и по прогнозам к 2030 г. это заболевание станет самой значимой причиной инвалидности [3].

Атеросклероз – это хронический и сложный патологический процесс, включающий нарушения обмена веществ, воспаления, иммунитета и окислительного стресса [4, 5], поражающий преимущественно крупные и средние артерии [6]. Это патологическое состояние является важным прогностическим фактором развития заболеваний периферических артерий, ишеми-

ческой болезни сердца и цереброваскулярных заболеваний, которые неизменно считаются основной причиной инвалидности и смерти во всем мире [7, 8].

Депрессия и атеросклероз могут быть неразрывно связаны. Согласно имеющимся эпидемиологическим данным, у пациентов с депрессией риск развития сердечно-сосудистых заболеваний в два-четыре раза выше, чем у здорового населения [9]. Напротив, депрессия встречается в три раза чаще у пациентов с сердечно-сосудистыми заболеваниями, связанными с атеросклерозом, чем в общей популяции [10]. Более того, коморбидная депрессия при сердечно-сосудистых заболеваниях может повышать риск неблагоприятных сердечных событий [11]. Таким образом, есть некоторые предрасполагающие факторы у пациентов с атеросклерозом, которые способствуют их быть более склонными к развитию депрессии. В свою очередь, некоторые благоприятствующие факторы у пациентов с депрессией делают их более восприимчивыми к

атеросклерозу [12]. Было предпринято попытки исследовать этот феномен. Гипотеза сосудистой теории возникновения депрессии предполагала, что заболевание, связанное с атеросклерозом, может быть одной из причин депрессивной симптоматики в более позднем возрасте из-за поражения белого вещества головного мозга [13]. Однако эти исследования были проведены в основном на гематологическом уровне; связанные механизмы на генетическом уровне между атеросклерозом и депрессией остаются неясными [14].

Таким образом, целью нашего исследования было выявить наиболее значимые ассоциации депрессии с генами-кандидатами, связанными с атеросклероз-зависимыми сердечно-сосудистыми заболеваниями, среди лиц 25–64 лет г. Новосибирска.

### Материал и методы

Исследование проводилось на материале трех крупномасштабных эпидемиологических исследований, в которых принимали участие жители Октябрьского района г. Новосибирска. В настоящее исследование вошли: III скрининг программы ВОЗ «MONICA»-психосоциальная (Multinational Monitoring of Trends and Determinants of Cardiovascular Disease) в 1994–1995 г. (657 мужчин, средний возраст  $44,3 \pm 0,4$  года, отклик составил 82,1 %); IV скрининг международной программы «НАРПЕЕ» [15] 2003–2005 гг. (642 мужчины, средний возраст  $56,48 \pm 0,2$  года, отклик составил 61 %); VI скрининг населения в 2013–2017 г. (403 мужчины, средний возраст  $34 \pm 0,4$  года, отклик 71 %, и 531 женщина, средний возраст  $35 \pm 0,4$  года, отклик 72 %). Каждая репрезентативная выборка была сформирована отдельно, с использованием протоколов программы «MONICA», на основе избирательных списков (III и IV скрининг) или на основе базы Территориального фонда обязательного медицинского страхования лиц, с использованием таблицы случайных чисел.

Для проведения оценки депрессии предлагался бланк шкалы депрессии (тест MOPSY), предложенный и апробированный в условиях сибирской популяции в исследовании MONICA, состоящий из 15 утверждений, который испытуемые заполняли самостоятельно. Для ответа на каждое утверждение предусмотрено две градации: «согласен», «не согласен». Выраженность депрессии оценивали в баллах: отсутствие депрессии – 1–3 балла, средний уровень депрессии – 4–6 баллов и высокий уровень депрессии – 7–12 баллов. Средний и высокий

уровни депрессии были объединены в одну категорию – есть депрессия.

Методики были строго стандартизированы и соответствовали требованиям протокола проекта «MONICA». Обработка материала произведена в Хельсинки (Финляндия). Контроль качества проводился в центрах контроля качества MONICA: Данди (Шотландия), Прага (Чехия), Будапешт (Венгрия). Представленные результаты признаны удовлетворительными.

Генотипирование изучаемых полиморфизмов осуществлялось в лаборатории молекулярно-генетических исследований НИИТПМ – филиал ИЦиГ (зав. лаб. д.м.н. В.Н. Максимов). На III скрининге проводилось генотипирование VNTR полиморфизма гена *DRD4* ( $n = 213$ ); VNTR полиморфизма гена *SLC6A3* ( $n = 407$ ), полиморфизма G308A (rs1800629) гена фактора некроза опухоли *TNF- $\alpha$*  ( $n = 258$ ), полиморфизма G-174C (rs 1800795) гена *IL-6* ( $n = 355$ ) и полиморфизма  $\epsilon 2/\epsilon 3/\epsilon 4$  гена *APOE* ( $n = 383$ ); на IV скрининге проводилось генотипирование гена *DRD2/ANKK1* Taq1A ( $n = 156$ ); на VI скрининге проводилось генотипирование полиморфизма 5HTTLPR-VNTR SNP rs25531 A>G гена *SLC6A4* ( $n = 349$ ) и полиморфизма Val158Met (rs4680) гена *COMT* ( $n = 441$ ).

Статистический анализ проводился с помощью пакета программ «SPSS-25» [16]. Распределение частот генотипов по исследованным полиморфным локусам проверяли на соответствие равновесию Харди – Вайнберга. Анализировалось распределение признаков и их числовых характеристик. Проводился анализ простых связей между переменными. Методом построения таблиц сопряженности проверялась гипотеза о независимости факторов А и В или однородности фактора В по отношению к уровням фактора А. Достоверность независимости факторов оценивалась по критерию  $\chi^2$ . Достоверность была принята при уровне значимости  $p < 0,05$  [17].

### Результаты

Распространенность депрессии среди лиц 25–64 лет г. Новосибирска представлена в табл. 1.

В выборке населения г. Новосибирска распределение генотипов гена *SLC6A4* соответствовало равновесию Харди – Вайнберга ( $\chi^2 = 0,1499$ ), наиболее часто встречаемым был генотип  $SL_A$  – 43,3 %,  $L_A L_A$  наблюдался у 26,4 % лиц,  $SS$  – у 17,8 % лиц, менее распространенными оказались генотипы  $L_A L_G$  – 6,9 %,  $SL_G$  – 4,4 %,  $L_G L_G$  – 1,4 %. Среди лиц, носителей генотипа  $SL_A$  гена *SLC6A4*, вероятность наличия депрессии была выше в сравнении с носителями генотипа  $L_A L_A$  (ОШ = 2,359, 95 %

Таблица 1

Распространенность депрессии среди лиц в возрасте 25–64 лет, г. Новосибирска

Table 1

Prevalence of depression among individuals aged 25–64 years, Novosibirsk

Скрининг, год / Возрастная группа /	Нет депрессии / No depression		Депрессия / Depression		Итого / Total	
	<i>n</i>	%	<i>n</i>	%	<i>n</i>	%
III скрининг, 1994–1995 г., 25–64 лет / III screening, 1994–1995, 25–64 years	433	71,2	176	28,8	609	100
IV скрининг, 2003–2005 г., 45–64 лет / IV screening, 2003–2005, 45–64 years	458	71,3	184	28,7	642	100
VI скрининг, 2013–2017 г., 25–44 лет / VI screening, 2013–2017, 25–44 years	585	62,6	349	37,4	934	100
$\chi^2 = 18,006, df = 2, p = 0,01$						

ДИ 1,278–4,355;  $p < 0,05$ ). Носители генотипа  $L_A L_G$  также имели более высокий шанс развития депрессии в сравнении с носителями генотипа  $L_A L_A$  (ОШ = 2,929, 95 % ДИ 1,039–8,261;  $p < 0,05$ ) (табл. 2).

В исследуемой выборке наиболее распространенным VNTR полиморфизмом гена дофаминового рецептора *DRD4* был генотип 4/4 –

57,9 %, генотип 2/2 встречался у 6,1 % лиц, генотип 2/4 – у 12,5 % и генотип 3/4 – у 5,6 %; еще реже встречались: генотип 4/6 – 4,2 %, генотип 2/6; генотипы 4/7 и 6/6 присутствовали в равных пропорциях по 2,1 %. Частотное распределение аллелей показало, что преобладает аллель 4 у 70,7 % лиц, аллель 2 встречалась у 14 %, аллель 6 – у 6 %. Остальные аллели

Таблица 2

Ассоциации между депрессией и полиморфными вариантами генов

Table 2

Associations between depression and polymorphic gene variants

Ген / Gene		Полиморфизм / Polymorphism	ОШ / OR	Риск аллель / генотип / Risk allele/genotype
<i>SLC6A4</i>	Solute carrier family 6 member 4 (переносчик растворенных веществ семейство 6, член 4)	5HTTLPR –VNTR SNP rs25531 A>G	2,3–2,9	S-аллель $L_G$ -аллель
<i>DRD4</i>	Dopamine receptor D4 (дофаминовый рецептор D4)	48-bp VNTR	3,2	6- повторов и выше генотип
<i>SLC6A3</i> or <i>DAT1</i>	Solute carrier family 6 member 3 (переносчик растворенных веществ семейство 6, член 3)	40-bp VNTR	3,9–4	9/9-генотип
<i>DRD2/ANKKI1</i>	Dopamine receptor D2 (дофаминовый рецептор D2)	<i>TaqIA</i>	3,8	T/C-генотип
<i>COMT</i>	Catechol-O-methyltransferase (катехол-O-метилтрансфераза)	Val158Met (rs4680)	0,4	Val/Val или G/G генотип
<i>IL-6</i>	Interleukin 6 (интерлейкин 6)	G-174C rs 1800795	2,9–3,3	C/G-генотип
<i>TNF-α</i>	Tumor necrosis factor – alpha (фактор некроза опухоли-альфа)	G308A (rs1800629)	2,3	G/A-генотип
<i>APOE</i>	apolipoprotein E (аполипопротеин E)	$\epsilon 2/\epsilon 3/\epsilon 4$	2,1	$\epsilon 3/4$ -генотип

Примечание. ОШ – отношение шансов

Note. OR – odds ratio

составляют 0,8–5,4 %. Вероятность наличия депрессии была выше среди носителей длинных аллелей (от шести повторов и выше) гена *DRD4*, чем среди носителей коротких (2–5 повторов), ОШ = 3,2 (95 % ДИ 1,8–5,8;  $p < 0,0001$ ) (см. табл. 2).

При частотном распределении генотипов VNTR полиморфизма гена *SLC6A3* в популяции обнаружено, что гомозиготный генотип 10/10 наблюдался у 54,8 % лиц, гетерозиготный генотип 9/10 – у 36,6 %, генотип 9/9 – у 3,7 % лиц. Встречаемость остальных генотипов была от 1,7 % и ниже. Схожая ситуация в популяции и в носительстве аллелей 9 – 22 % и 10 – 74,2 %, которые встречались чаще, чем носители всех других аллелей. У лиц, носителей генотипа 9/9 гена *SLC6A3*, шанс наличия депрессии был выше в сравнении с представителями всех других генотипов (ОШ = 3,9, 95 % ДИ 1,3–11,4,  $p < 0,001$ ) и носителями генотипа 10/10 (ОШ = 4, 95 % ДИ 1,3–11,9,  $p = 0,006$ ) (см. табл. 2).

В популяционной выборке генотипы rs1800497 полиморфизма гена *DRD2/ANKK1 TaqIA* соответствовали равновесию Харди – Вайнберга ( $\chi^2 = 0,5$ ), самым распространенным вариантом был гомозиготный генотип С/С (73,1 %), Т/С встречался у 25,6 % лиц, наименее распространенным был генотип Т/Т (1,3 %). Носительство генотипа Т/С гена *DRD2/ANKK1 TaqIA* повышало шанс возникновения депрессии в сравнении с носителями гомозиготного генотипа С/С (ОШ = 3,86, 95 % ДИ 1,599–9,321;  $p = 0,002$ ) (см. табл. 2).

В изучаемой популяции частоты генотипов и аллелей полиморфизма rs4680 гена *COMT* не находились в равновесии Харди – Вайнберга ( $\chi^2 = 16,11$ ). Самым распространенным генотипом гена *COMT* был гетерозиготный генотип G/A – он встречался у 48,8 % лиц, генотип A/A наблюдался у 27,4 %, а G/G – у 23,8 % лиц. Вероятность наличия депрессии была на 40 % выше среди носителей генотипа G/G гена *COMT* по сравнению с носителями генотипа A/A (ОШ = 0,402, 95 % ДИ 0,184–10,877;  $p = 0,02$ ). Носительство гетерозиготного генотипа G/A гена *COMT* повышало шанс на 46 % возникновения депрессии, чем у лиц с генотипом A/A (ОШ = 0,464, 95 % ДИ 0,233–0,924;  $p = 0,037$ ) (см. табл. 2).

Гетерозиготный генотип С/G гена *IL-6* полиморфизма G-174C rs 1800795 встречался у 45,1 % лиц в популяции, генотип G/G – у 34,6 % участников исследования и, наконец, С/С – у 20,3 % лиц, что не соответствовало равновесию Харди – Вайнберга ( $\chi^2 = 14,2647$ ). Сравнительный анализ показал, что носитель-

ство генотипа С/G гена *IL-6* увеличивает шанс развития депрессии в 2,9 раза (95 % ДИ 1,197–7,214;  $p = 0,015$ ) в сравнении с носительством генотипа С/С. Среди носителей гомозиготного генотипа G/G гена *IL-6* шанс наличия депрессии был в 3,3 раза (95 % ДИ 1,309–8,566;  $p = 0,009$ ) выше в сравнении с носителями генотипа С/С (см. табл. 2).

Частоты генотипов G308A полиморфизма гена *TNF-α* в популяции находились в равновесии Харди – Вайнберга ( $\chi^2 = 1,000$ ). Генотип G/G гена *TNF-α* встречался у 79,1 % лиц, генотип G/A – в 19 % случаев и, наконец, генотип A/A был только у 1,9 % мужчин. Депрессия у лиц, носителей генотипа G/A гена *TNF-α* встречается в 2,3 раза чаще (95 % ДИ 1,202–4,463;  $p = 0,011$ ), чем у носителей генотипа G/G (см. табл. 2).

Самым распространенным оказался гомозиготный генотип гена *APOE* ε3/ε3 – 61,6 %, гетерозиготные генотипы ε3/ε4 и ε2/ε3 встречались соответственно у 17,5 и 14,9 % лиц в популяции. Гетерозиготный генотип ε2/ε4 наблюдался у 3,1 % лиц, а генотип ε4/ε4 – у 2,9 % в популяции. Носительство генотипа ε3/ε4 гена *APOE* увеличивает шанс развития депрессии в 2,167 раза (95 % ДИ 1,1–4,266;  $p = 0,024$ ) в сравнении с носительством генотипа ε3/ε3 (см. табл. 2).

## Обсуждение

Депрессия это сложное заболевание, в патофизиологических проявлениях которого участвуют различные системы (центральная нервная система, гипоталамо-гипофизарно-надпочечниковая (ГГН) ось, вегетативная нервная и иммунная системы) [18, 19]. Одним из общих механизмов, объясняющим связь атеросклероза и депрессии являются провоспалительные процессы, повреждающие иммунную систему, вызывающие повышенный окислительный стресс и метаболические нарушения [15, 20]. Еще в 1999 г. М. Маес предложил новую модель депрессии как системы воспалительного ответа, [21], эта теория была позднее расширена и теперь называется «цитокиновой теорией» [22]. В контексте этой теории мы рассмотрели полиморфизм G-174C (rs 1800795) гена *IL-6*. Оказалось, что носительство генотипов С/G и G/G увеличивает почти в 3 раза вероятность возникновения депрессии, чем наличие генотипа С/С [23]. А также рассмотрели связь полиморфизма G308A (rs1800629) гена фактора некроза опухоли *TNF-α* и депрессии, установили, что депрессия у носителей генотипа G/A встречается в 2,3 раза чаще, чем у носителей генотипа G/G [24].

Исторически первая теория возникновения депрессии — моноаминовая гипотеза, которая была предложена в 60-х годах XX в., согласно этой теории, синтез, везикулярный транспорт и рецепторы моноаминовых нейромедиаторов играют важную роль в развитии депрессии [25]. Известно, что распространенность депрессии у пациентов с ИБС до трех раз выше, чем в общей популяции [26]. И наоборот, риск дальнейших сердечных событий после ИБС в течение 24 месяцев также увеличивается в 1,6–2,7 раза, если пациенты страдают от коморбидной депрессии [27]. В качестве возможных объяснений этой двунаправленной связи обсуждаются несколько психосоциальных, поведенческих, нейрофизиологических и биологических механизмов [27]. Одним из механизмов может быть «генетическое перекрытие», т.е. участие одних и тех же генов в патогенезе как ИБС, так и депрессии [28]. В этом контексте ген переносчика серотонина (семейство переносчиков растворенных веществ 6, член 4, *SLC6A4*) является предполагаемым кандидатом, поскольку наличие L-аллеля может способствовать нежелательным сердечно-сосудистым фенотипам, таким как инфаркт миокарда, легочная гипертензия, и генетической предрасположенности к развитию ИБС [29].

В нашей популяции вероятность возникновения депрессии была выше среди носителей, в генотипе которых есть «короткая» аллель S. Мы установили, что в популяции вероятность депрессии была более чем в 2 раза выше у лиц-носителей  $SL_A$  гена *SLC6A4*, чем у носителей генотипа  $L_A L_A$  [30]. Исследования *in vitro* показали, что аллель S связан с более низким уровнем экспрессии мРНК *SLC6A4* и более низкой экспрессией транспортера серотонина на мембранах и, как следствие, с более низкой способностью к обратному захвату серотонина по сравнению с аллелем L [31]. Схожие результаты были получены В.Е. Голимбет и соавт. [32], изучивших комплексную роль полиморфизма гена *5HTTLPR* в развитии депрессии при ИБС с учетом преципитирующих факторов и особенностей личности больных. Наличие аллеля S в присутствии нозогенного фактора повышало риск депрессии в 7 раз [32]. В 2006 г. X.Z. Hu et al. [33] выявили однонуклеотидный полиморфизм (SNP) rs25531 (A → G) вблизи области полиморфизма 5-HTTLPR. Этот полиморфизм, по-видимому, демонстрирует неравновесное сцепление с 5-HTTLPR, а вариант G встречается только у носителей «длинного» аллеля L. Замена A → G вызывает появление аллеля  $L_G$  — функционального аналога аллеля S 5-HTTLPR [33, 34]. Это связано с тем, что замена A →

G создает сильный AP2–DNA-сайт связывания, который, в свою очередь, подавляет транскрипцию *SLC6A4* у носителей аллеля  $L_G$  [34]. В нашей популяции лица, носители  $L_A L_G$ , имели почти в 3 раза выше шанс возникновения депрессии, чем носители гомозиготного генотипа  $L_A L_A$  [30].

В контексте моноаминовой теории развития депрессии был проведен метаанализ большого количества генов-кандидатов, связанных с дофаминергической системой, которая представляет собой своеобразный индикатор психопатологии или, напротив, психического благополучия и является неотъемлемой частью мотивации, обучения и обработки вознаграждения [35]. Например, была показана связь генов рецепторов дофамина (*DRD2* и *DRD4*), гена переносчика дофамина (*SLC6A3*); гена фермента катехол-О-метилтрансферазы (*COMT*) с депрессией, для каждого из этих генов были идентифицированы полиморфные варианты, которые были связаны с точечными мутациями или полиморфизмами tandemных повторов [35]. Мы смогли показать, что шанс возникновения депрессии более чем в 3 раза больше у носителей «длинных» аллелей, чем «коротких» гена *DRD4*, а среди носителей генотипа 9/9 гена *SLC6A3* шанс наличия депрессии был выше в сравнении с представителями всех других генотипов почти в 4 раза [36]. Носительство генотипа T/C гена *DRD2/ANKK1/Taq1A* повышало шанс возникновения депрессии в сравнении с носителями гомозиготного генотипа C/C почти в 4 раза [37]. Носительство гетерозиготного генотипа G/A гена *COMT* повышало шанс на 46 % возникновения депрессии, чем у лиц с генотипом A/A [38], что соотносится с данными по исследованию данного полиморфизма в европейских популяциях [39].

С другой стороны, M. Elovainio et al. [40] получили результаты о связи полиморфизма гена дофаминового рецептора D4 (*DRD4*) с факторами риска сердечно-сосудистых заболеваний: уровнями холестерина липопротеинов высокой плотности (ЛПВП), холестерина липопротеинов низкой плотности (ЛПНП) и триглицеридов. Наличие полиморфизма *DRD4* с 2 или 5 аллелями было связано с высоким уровнем холестерина ЛПВП у мужчин и с низким уровнем холестерина ЛПВП у женщин [40]. В исследовании, проведенном W. Lü, et al. [41] установлено, что носители аллеля A гена *COMT* rs4680 уязвимы к негативному воздействию неблагоприятных стрессовых событий в детстве, что способствует нарушению регуляции развития стрессовых физиологических систем, и характеризуется снижением реактивности частоты сердечных сокращений, систолического арте-

риального давления и диастолического артериального давления (ДАД) на первое воздействие стресса, а также нарушением привыкания ДАД к повторным воздействиям стресса, которые наблюдались только у носителей генотипа GA/AA, но не у носителей генотипа GG [41].

Особый интерес представляют ассоциации между депрессией и полиморфными вариантами гена *APOE*. В популяции г. Новосибирска уже наблюдалось 8-кратное статистически значимое увеличение экспрессии гена *APOE* ( $p < 0,0001$ ) в нестабильных и стабильных атеросклеротических бляшках дистрофически-некротического вида [42]. В популяциях г. Новосибирска наиболее высокий уровень общего холестерина был характерен для генотипа *APOE*  $\epsilon 4/\epsilon 4$  [43]. Этот ген также обсуждался в контексте этиопатогенеза депрессии – сосудистой теории, которая постулирует, что депрессия возникает из-за нарушения кровоснабжения нервной ткани. Согласно этой теории, сосудистые нарушения могут вызывать депрессию, а также другие психические заболевания, такие как шизофрения и маниакально-депрессивный психоз. Предположительно, может существовать сложная связь между генетическими вариантами и возникновением различных психопатологий [44]. Мы смогли установить, что носительство генотипа  $\epsilon 3/4$  гена *APOE* увеличивает шанс развития депрессии более чем в 2 раза в сравнении с носительством генотипа  $\epsilon 3/3$  [45].

### Заключение

Демонстрация общего генетического субстрата для депрессии и атеросклероз-связанных сердечно-сосудистых заболеваний представляет значительный научный и клинический интерес и может в дальнейшем раскрыть механизмы двунаправленной связи, посредством которых депрессия и сердечно-сосудистые заболевания потенцируют друг друга.

Таким образом, воспроизводимые генные ассоциации являются многообещающими для прогнозирования, диагностики и терапии как сердечно-сосудистых, так и психических заболеваний.

### Список литературы / References

1. Смулевич А.Б. Депрессии в общей медицине: руководство для врачей. М.: Медицинское информационное агентство, 2007. 256 с. [Smulevich A.B. Depression in general practice: manual for doctors. Moscow: Medical information agency, 2007. 256 p. (In Russ)].
2. Ying Z., Xiaocan J., Yongli Y., Na S., Shuyan S., Wei W. Change in the global burden of depression from 1990–2019 and its prediction for 2030. *J. Psychiatr. Res.*, 2024; 178: 16–22. doi: 10.1016/j.jpsychires.2024.07.054
3. Woody C.A., Ferrari A.J., Siskind D.J., Whiteford H.A., Harris M.G. A systematic review and meta-regression of the prevalence and incidence of perinatal depression. *J. Affect. Disord.* 2017; 219: 86–92. doi: 10.1016/j.jad.2017.05.003
4. Сергиенко И.В., Аншелес А.А. Патогенез, диагностика и лечение атеросклероза: практические аспекты. *Кардиол. вестн.*, 2021; 16 (1): 64–72. [Sergienko I.V., Ansheles A.A. Pathogenesis, diagnosis and treatment of atherosclerosis: practical aspects. *Russian Cardiology Bulletin*, 2021; 16 (1): 64–72. (In Russ.)]. doi: 10.17116/Cardiobulletin20211601164
5. Piepoli M.F., Hoes A.W., Agewall S., Albus C., Brotons C., Catapano A.L., Cooney M.T., Corra U., Cosyns B., Deaton C., Graham I., Hall M.S., Hobbs F.D.R., Lüschen M.L., Lullgen H., Marques-Vidal P., Perk J., Prescott E., Redon J., Richter D.J., Sattar N., Smulders Y., Tiberi M., van der Worp H.B., van Dis I., Verschuren W.M.M., Binno S.; ESC Scientific Document Group 2016. European Guidelines on cardiovascular disease prevention in clinical practice: The Sixth Joint Task Force of the European Society of Cardiology and Other Societies on Cardiovascular Disease Prevention in Clinical Practice (constituted by representatives of 10 societies and by invited experts) Developed with the special contribution of the European Association for Cardiovascular Prevention & Rehabilitation (EACPR). *European Heart Journal*, 2016; 37 (29): 2315–2381. doi: 10.1093/eurheartj/ehw106
6. Кухарчук В.В., Ежов М.В., Сергиенко И.В., Арабидзе Г.Г., Бубнова М.Г., Балахонова Т.В., Гуревич В.С., Качковский М.А., Коновалов Г.А., Константинов В.О., Малышев П.П., Покровский С.Д., Соколов А.А., Сумароков А.Б., Горнякова Н.Б., Обрезан А.Г., Шапошник И.И., Анциферов М.Б., Аншелес А.А., Аронов Д.М., Ахмеджанов Н.М., Барбараш О.Л., Бойцов С.А., Воевода М.И., Галстян Г.Р., Галявич А.С., Драпкина О.М., Дупляков Д.В., Ерегин С.Я., Карпов Р.С., Карпов Ю.А., Козиолова Н.А., Космачев Е.Д., Небиеридзе Д.В., Недогода С.В., Олейников В.Э., Рагино Ю.И., Скибицкий В.В., Смоленская О.Г., Филиппов А.Е., Халимов Ю.Ш., Чазова И.Е., Шестакова М.В., Якушин С.С. Диагностика и коррекция нарушений липидного обмена с целью профилактики и лечения атеросклероза. Российские рекомендации. VII пересмотр. *Атеросклероз и дислипидемии*, 2020; 38 (1): 7–40. doi: 10.34687/2219-8202.JAD.2020.01.0002 [Kuharchuk V.V., Ezhov M.V., Sergienko I.V., Arabidze G.G., Bubnova M.G., Balahonova T.V., Gurevich V.S., Kachkovskij M.A., Konovalov G.A., Konstantinov V.O., Malyshev P.P., Pokrovskij S.D., Sokolov A.A., Sumarokov A.B., Gornyakova N.B., Obrezan A.G., Anciferov M.B., Ansheles A.A., Aronov D.M., Ahmedzhanov N.M., Barbarash O.L., Bojcov S.A., Voevoda M.I., Galstyan G.R., Galyavich A.S., Drapkina O.M., Duplyakov D.V., Erejin S.Ya., Karpov R.S., Karpov Yu.A., Koziołova N.A., Kosmachev E.D., Nebieridze D.V., Nedogoda S.V., Olejnikov V.E., Ragino Yu.I., Skibitskij V.V., Smolenskaja O.G., Filippov A.E., Halimov Ju.S., Chazova I.E., Shestakova M.V., Jakushin S.S. Diagnostika i korektsija naruszenij lipidnogo obmena s celnju profilaktiki i lechenija ateroskleroza. Rossijskie rekomendatsii. VII peresmotr. *Ateroskleroza i dislipidemii*, 2020; 38 (1): 7–40. doi: 10.34687/2219-8202.JAD.2020.01.0002]

- da S.V., Olejnikov V.E., Ragino Yu.I., Skibickij V.V., Smolenskaya O.G., Filippov A.E., Halimov Yu.Sh., Chazova I.E., Shestakova M.V., Yakushin S.S. Diagnosis and correction of lipid metabolism disorders for the prevention and treatment of atherosclerosis. Russian recommendations. VII revision. *The Journal of Atherosclerosis and Dyslipidemias*, 2020; 38 (1): 7–40. (In Russ.]. doi: 10.34687/2219-8202.JAD.2020.01.0002
7. Ежов М.В., Чубыкина У.В., Дмитриев В.А. Трудности достижения целевых уровней холестерина липопротеидов низкой плотности у пациентов с атеросклеротическими сердечно-сосудистыми заболеваниями в условиях реальной клинической практики. *Атеросклероз и дислипидемии*, 2023; 4 (53): 27–34. [Yezhov M.V., Chubykina U.V., Dmitriev V.A. Difficulties in achieving target levels of low-density lipoprotein cholesterol in patients with atherosclerotic cardiovascular diseases in real clinical practice. *Atherosclerosis and Dyslipidemia*, 2023; 4 (53): 27–34. (In Russ)].
  8. Ложкина Н.Г., Воскобойников Ю.Е., Копылов В.Н., Пархоменко О.М., Воевода М.И. Два подхода к построению моделей прогноза риска прогрессирующего атеросклероза. *Сиб. журн. клин. и эксперим. медицины*, 2023; 38 (2): 89–97. doi: 10.29001/2073-8552-2023-38-2-89-97 [Lozhkina N.G., Voskoboynikov Yu.E., Kopylov V.N., Parkhomenko O.M., Voevoda M.I. Two approaches to modeling the risk of progressive atherosclerosis. *Siberian Journal of Clinical and Experimental Medicine*, 2023; 38 (2): 89–97. (In Russ.]. doi: 10.29001/2073-8552-2023-38-2-89-97
  9. Li X., Zhou J., Wang M., Yang C., Sun G. Cardiovascular disease and depression: a narrative review. *Front. Cardiovasc. Med.*, 2023; 10: 1274595. doi: 10.3389/fcvm.2023.1274595
  10. Vaccarino V., Badimon L., Bremner J.D., Cenko E., Cubedo J., Dorobantu M., Duncker D.J., Koller A., Manfrini O., Milicic D., Padro T., Pries A.R., Quyyumi A.A., Tousoulis D., Trifunovic D., Vasiljevic Z., de Wit C., Bugiardini R.; ESC Scientific Document Group Reviewers. Depression and coronary heart disease: 2018 position paper of the ESC working group on coronary pathophysiology and microcirculation. *Eur. Heart J.*, 2020; 41 (17): 1687–1696. doi: 10.1093/eurheartj/ehy913
  11. Zeng J., Qiu Y., Yang C., Fan X., Zhou X., Zhang C., Zhu S., Long Y., Hashimoto K., Chang L., Wei Y. Cardiovascular diseases and depression: A meta-analysis and Mendelian randomization analysis. *Mol. Psychiatry*, 2025; 30 (9): 4234–4246. doi: 10.1038/s41380-025-03003-2
  12. Zhao S., Zhu L., Yang J. Association between depression and macrovascular disease: a mini review. *Front. Psychiatry*, 2023; 14: 1215173. doi: 10.3389/fpsy.2023.1215173
  13. Huang P., Yan L., Li Z., Zhao S., Feng Y., Zeng J., Chen L., Huang A., Chen Y., Lei S., Huang X., Deng Y., Xie D., Guan H., Peng W., Yu L., Chen B. Potential shared gene signatures and molecular mechanisms between atherosclerosis and depression: Evidence from transcriptome data. *Comput. Biol. Med.*, 2023; 152: 106450. doi: 10.1016/j.compbio.2022.106450
  14. Serna-Rodríguez M.F., Bernal-Vega S., de la Barquera J.A.O., Camacho-Morales A., Pérez-Maya A.A. The role of damage associated molecular pattern molecules (DAMPs) and permeability of the blood-brain barrier in depression and neuroinflammation. *J. Neuroimmunol.*, 2022; 371: 577951. doi: 10.1016/j.jneuroim.2022.577951
  15. Peasey A., Bobak M., Kubinova R., Malyutina S., Pajak A., Tamosiunas A., Pikhart H., Nicholson A., Marmot M. Determinants of cardiovascular disease and other non-communicable diseases in Central and Eastern Europe: rationale and design of the HAPIEE study. *BMC Public Health*, 2006; 6: 255. doi: 10.1186/1471-2458-6-255
  16. Бюль А., Цефель П. SPSS: искусство обработки информации. Анализ статистических данных и восстановление скрытых закономерностей. СПб.: ДиаСофт, 2002. 608 с. [Buül A., Tsefel P. SPSS: the art of information processing. Analysis of statistical data and restoration of hidden patterns. Saint-Petersburg: DiaSoft, 2002. 608 p. (In Russ.].
  17. Гланц С. Биомедицинская статистика. М.: Практика, 1998. 459 с. [Glanz S. Biomedical statistics. Moscow: Praktika, 1998. 459 p. (In Russ.].
  18. Otte C., Gold S.M., Penninx B.W., Pariante C.M., Etkin A., Fava M., Mohr D.C., Schatzberg A.F. Major depressive disorder. *Nat. Rev. Dis. Prim.*, 2016; 2: 16065. doi: 10.1038/nrdp.2016.65
  19. Correia A.S., Cardoso A., Vale N. Highlighting immune system and stress in major depressive disorder, parkinson's, and alzheimer's diseases, with a connection with serotonin. *Int. J. Mol. Sci.*, 2021; 22: 8525. doi: 10.3390/ijms22168525
  20. Correia A.S., Cardoso A., Vale N. Oxidative stress in depression: the link with the stress response, neuroinflammation, serotonin, neurogenesis and synaptic plasticity. *Antioxidants (Basel)*, 2023; 12 (2): 470. doi: 10.3390/antiox12020470
  21. Maes M. Major depression and activation of the inflammatory response system. *Adv. Exp. Med. Biol.*, 1999; 461: 25–46. doi: 10.1007/978-0-585-37970-8\_2
  22. Schwabe I., Milaneschi Y., Gerring Z., Sullivan P.F., Schulte E., Suppli N.P., Thorp J.G., Derks E.M., Middeldorp C.M. Unraveling the genetic architecture of major depressive disorder: merits and pitfalls of the approaches used in genome-wide association studies. *Psychol. Med.*, 2019; 49 (16): 2646–2656. doi: 10.1017/S0033291719002502
  23. Гафаров В.В., Громова Е.А., Панов Д.О., Максимов В.Н., Гагулин И.В., Гафарова А.В. 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 [Gafarov V.V., Gromova E.A., Panov D.O., Maksimov V.N., Gagulin I.N., Gafarova A.V. 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. (In Russ.]. doi: 10.14412/2074-2711-2022-5-22-27
24. Гагулин И.В., Громова Е.А., Гафарова А.В., Гафаров В.В. Полиморфизм G308A гена фактора некроза опухоли  $\alpha$  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. doi: 10.14412/2074-2711-2018-1-43-46 [Gagulin I.V., Gromova E.A., Gafarova A.V., Gafarov V.V. G308A tumor necrosis factor- $\alpha$  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). *Neurology, Neuropsychiatry, Psychosomatics*, 2018; 10(1):43–46. (In Russ.]. doi: 10.14412/2074-2711-2018-1-43-46
  25. Schwabe I., Milaneschi Y., Gerring Z., Sullivan P.F., Schulte E., Suppli N.P., Thorp J.G., Derks E.M., Middeldorp C.M. Unraveling the genetic architecture of major depressive disorder: merits and pitfalls of the approaches used in genome-wide association studies. *Psychol. Med.*, 2019; 49 (16): 2646–2656. doi: 10.1017/S0033291719002502
  26. Hare D.L., Toukhsati S.R., Johansson P., Jaarsma T. Depression and cardiovascular disease: a clinical review. *Eur. Heart J.*, 2014; 35 (21): 1365–1372. doi: 10.1093/eurheartj/eh4462
  27. Baune B.T., Stuart M., Gilmour A., Wersching H., Heindel W., Arolt V., Berger K. The relationship between subtypes of depression and cardiovascular disease: a systematic review of biological models. *Transl. Psychiatry*, 2012; 2 (3): e92. doi: 10.1038/tp.2012.18
  28. Amare A.T., Schubert K.O., Klingler-Hoffmann M., Cohen-Woods S., Baune B.T. The genetic overlap between mood disorders and cardiometabolic diseases: a systematic review of genome wide and candidate gene studies. *Transl. Psychiatry*, 2017; 7 (1): e1007. doi: 10.1038/tp.2016.261
  29. Warnke K., Brandt J., Jörgens S., Arolt V., Beer K., Domschke K., Haverkamp W., Kuhlmann S.L., Müller-Nordhorn J., Rieckmann N., Schwarte K., Ströhle A., Tschorn M., Waltenberger J., Grosse L. Association of 5-HTTLPR/rs25531 with depressive symptoms in patients with coronary heart disease: A prospective study. *J. Affect. Disord.*, 2020; 277: 531–539. doi: 10.1016/j.jad.2020.08.046
  30. Гафаров В.В., Громова Е.А., Губина М.А., Гагулин И.В., Максимов В.Н., Гафарова А.В. Связь полиморфизмов гена серотонинового транспортера SLC6A4 с депрессией. *Журнал неврологии и психиатрии им. С.С. Корсакова*, 2024; 124 (2): 135–139. doi: 10.17116/jnevro2024124021135 [Gafarov V.V., Gromova E.A., Gubina M.A., Gagulin I.V., Maksimov V.N., Gafarova A.V. The association of polymorphisms of the serotonin transporter gene SLC6A4 with depression. *S.S. Korsakov Journal of Neurology and Psychiatry*, 2024; 124 (2): 135–139. (In Russ.]. doi: 10.17116/jnevro2024124021135
  31. Heils A., Teufel A., Petri S., Stuber G., Riederer P., Bengel D., Lesch K.P. Allelic variation of human serotonin transporter gene expression. *J. Neurochem.*, 1996; 66 (6): 2621–2624. doi: 10.1046/j.1471-4159.1996.66062621.x
  32. Голимбет В.Е., Волель Б.А., Должиков А.В., Исаева М.И. Исследование роли полиморфизма 5-HTTLPR гена переносчика серотонина в развитии депрессии при ишемической болезни сердца. *Журнал неврологии и психиатрии им. С.С. Корсакова*, 2012; 112 (8): 63–69. [Golimbet V.E., Volel B.A., Dolzhikov A.V., Isaeva M.I. Study of the role of 5-HTTLPR polymorphism of the serotonin transporter gene in the development of depression in ischemic heart disease. *Korsakov Journal of Neurology and Psychiatry*, 2012; 112 (8): 63–69. (In Rus.].
  33. Hu X.Z., Lipsky R.H., Zhu G., Akhtar L.A., Taubman J., Greenberg B.D., Xu K., Arnold P.D., Richter M.A., Kennedy J.L., Murphy D.L., Goldman D. Serotonin transporter promoter gain-of-function genotypes are linked to obsessive-compulsive disorder. *Am. J. Hum. Genet.*, 2006; 78: 815–826. doi: 10.1086/503850
  34. Wendland J.R., Martin B.J., Kruse M.R., Lesch K.P., Murphy D.L. Simultaneous genotyping of four functional loci of human SLC6A4, with a reappraisal of 5-HTTLPR and rs25531. *Mol. Psychiatry*, 2006; 11: 224–226. doi: 10.1038/sj.mp.4001789
  35. López-León S., Janssens A.C., González-Zuloeta Ladd A.M., Del-Favero J., Claes S.J., Oostra B.A., van Duijn C.M. Meta-analyses of genetic studies on major depressive disorder. *Mol. Psychiatry*, 2008; 13 (8): 772–785. doi: 10.1038/sj.mp.4002088
  36. Гафаров В.В., Воевода М.И., Громова Е.А., Максимов В.Н., Гагулин И.В. Ассоциация депрессии с полиморфизмом генов нейромедиаторной системы головного мозга в открытой популяции среди мужчин 25–64 лет мегаполиса Западной Сибири (г. Новосибирск) (Эпидемиологическое исследование по программе ВОЗ «MONICA-psychosocial»). *Обозрение психиатрии и медицинской психологии имени В.М. Бехтерева*, 2012; 2: 35–40. [Gafarov V.V., Voevoda M.I., Gromova E.A., Maksimov V.N., Gagulin I.V. Association of depression with polymorphism of genes of the neurotransmitter system of the brain in an open population among men aged 25–64 years in a metropolis of Western Siberia (Novosibirsk) (Epidemiological study under the WHO program “MONICA-psychosocial”). *Review of Psychiatry and Medical Psychology named after V. M. Bekhterev*, 2012; 2: 35–40. (In Rus.].
  37. Гафаров В.В., Громова Е.А., Панов Д.О., Максимов В.Н., Гагулин И.В., Гафарова А.В. Ассоциация полиморфизма гена *DRD2/ANKK1 Taq1A* с депрессией в открытой популяции мужчин 45–64 лет (международные эпидемиологические программы HAPIEE и ВОЗ MONICA). *Неврология, нейропсихиатрия, психосоматика*, 2019; 11 (2): 37–41. doi: 10.14412/2074-2711-2019-2-37-41 [Gafarov V.V., Gromova E.A., Panov D.O., Maksimov V.N., Gagulin I.V., Gafarova A.V. Association of *DRD2/ANKK1 Taq1A* polymorphism with depression in an open 45–64 year-old male population (international epidemiological HAPIEE and WHO MONICA programs). *Neurology, Neuropsychiatry,*

- Psychosomatics*, 2019;11(2):37–41. (In Rus.)). doi: 10.14412/2074-2711-2019-2-37-41
38. Гафаров В.В., Громова Е.А., Панов Д.О., Максимов В.Н., Гагулин И.В., Гафарова А.В. 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 [Gafarov V.V., Gromova E.A., Panov D.O., Maksimov V.N., Gagulin I.V., Gafarova A.V. Association of polymorphic marker Val158Met of *COMT* gene with depression in an open population 25–44 years old (WHO international program MONICA, epidemiological study). *Neurology, Neuropsychiatry, Psychosomatics*. 2021;13(2):19–25. (In Rus.)). doi: 10.14412/2074-2711-2021-2-19-25
  39. Antypa N., Drago A., Serretti A. The role of *COMT* gene variants in depression: Bridging neuropsychological, behavioral and clinical phenotypes. *Neurosci. Biobehav. Rev.*, 2013; 37 (8): 1597–1610. doi: 10.1016/j.neubiorev.2013.06.006
  40. Elovainio M., Puttonen S., Heponiemi T., Reuter M., Kivimäki M., Viikari J., Keltikangas-Järvinen L. Relationship between *DRD4* polymorphism and lipid metabolism: what is the role of novelty seeking? *Neuropsychobiology*, 2005; 51 (1): 53–58. doi: 10.1159/000082856
  41. Lü W., Ji H., Li Y. Early life adversity and cardiovascular responses to repeated stress among adolescents: Moderating role of *COMT* gene rs4680 polymorphism. *Psychoneuroendocrinology*, 2023; 150: 106029. doi: 10.1016/j.psyneuen.2023.106029
  42. Шахтшнейдер Е.В., Иваношук Д.Е., Рагино Ю.И., Фишман В.С., Полонская Я.В., Каштанова Е.В., Чернявский А.М., Мурашов И.С., Воевода М.И. Анализ дифференциальной экспрессии генов липидного обмена в атеросклеротических бляшках у пациентов с коронарным атеросклерозом. *Сибирский журнал клинической и экспериментальной медицины*. 2021; 36 (4): 156–163 [Shakhtshneider E.V., Ivanoshchuk D.E., Ragino Yu.I., Fishman V.S., Polonskaya Ya.V., Kashtanova E.V., Chernyavsky A.M., Murashov I.S., Voevoda M.I. Analysis of differential expression of lipid metabolism genes in atherosclerotic plaques in patients with coronary atherosclerosis. *Siberian Journal of Clinical and Experimental Medicine*. 2021; 36 (4): 156–163. (In Russ.)). doi: 10.29001/2073-8552-2021-36-4-156-163
  43. Воевода М.И., Шахтшнейдер Е.В., Максимов В.Н., Куликов И.В., Ромашенко А.Г. Полиморфизм гена аполипопротеина Е и атеросклероз. *Атеросклероз*, 2008; 4 (1): 11–26. [Voevoda M.I., Shakhtshneider E.V., Maximov V.N., Kulikov I.V., Romaschenko A.G. Polymorphism of apolipoprotein E gene and atherosclerosis. *Atherosclerosis*, 2008; 4 (1): 11–26. (In Russ.)].
  44. Shadrina M., Bondarenko E.A., Slominsky P.A. Genetics factors in major depression disease. *Front. Psychiatry*, 2018; 9: 334. doi: 10.3389/fpsy.2018.00334
  45. Гафаров В.В., Громова Е.А., Шахтшнейдер Е.В., Гагулин И.В., Гафарова А.В. Молекулярно-генетические маркеры (ген *APOE*) и депрессия среди лиц 25–64 лет (международная программа ВОЗ «MONICA-PSYCHOSOCIAL»). *Атеросклероз*, 2023; 19 (3): 271–274. doi: 10.52727/2078-256X-2023-19-3-271-274 [Gafarov V.V., Gromova E.A., Shakhtshneider E.V., Gagulin I.V., Gafarova A.V. Molecular genetic markers (*APOE* gene) and depression among individuals aged 25–64 years (WHO international program “MONICA-PSYCHOSOCIAL”). *Atherosclerosis*, 2023; 19 (3): 271–274. (In Russ.)). doi: 10.52727/2078-256X-2023-19-3-271-274

#### Сведения об авторах:

**Валерий Васильевич Гафаров**, д-р мед. наук, проф., рук. лаборатории психологических и социологических проблем терапевтических заболеваний, Новосибирск, Россия, ORCID: 0000-0001-5701-7856, e-mail: valery.gafarov@gmail.com

**Елена Алексеевна Громова**, д-р мед. наук, ведущий научный сотрудник лаборатории психологических и социологических проблем терапевтических заболеваний, Новосибирск, Россия, ORCID: 0000-0001-8313-3893

**Владимир Николаевич Максимов**, д-р мед. наук, проф., рук. лаборатории молекулярно-генетических исследований, ORCID: 0000-0002-7165-4496, e-mail: medik11@mail.ru

**Елена Владимировна Шахтшнейдер**, д-р мед. наук, ведущий научный сотрудник лаборатории молекулярно-генетических исследований терапевтических заболеваний, Новосибирск, Россия, ORCID: 0000-0001-6108-1025, e-mail: 2117409@mail.ru

**Игорь Вячеславович Гагулин**, старший научный сотрудник лаборатории психологических и социологических проблем терапевтических заболеваний, Новосибирск, Россия, ORCID: 0000-0001-5255-5647

**Кристина Владимировна Лихенко-Логвиненко**, младший научный сотрудник лаборатории психологических и социологических проблем терапевтических заболеваний, Новосибирск, Россия, ORCID: 0000-0002-6058-0807, e-mail: witch110297@gmail.com

**Альмира Валерьевна Гафарова**, старший научный сотрудник лаборатории психологических и социологических проблем терапевтических заболеваний, Новосибирск, Россия, ORCID: 0000-0001-5380-9434

**Information about the authors:**

**Valery V. Gafarov**, doctor of medical sciences, professor, head laboratory of psychological and sociological problems of therapeutic diseases, Novosibirsk, Russia, ORCID: 0000-0001-5701-7856, e-mail: valery.gafarov@gmail.com

**Elena A. Gromova**, doctor of medical sciences, leading researcher laboratory of psychological and sociological problems of therapeutic diseases, Novosibirsk, Russia, ORCID: 0000-0001-8313-3893

**Vladimir N. Maksimov**, doctor of medical sciences, professor, head laboratory of molecular genetical research, Novosibirsk, Russia, ORCID: 0000-0002-7165-4496, e-mail: medik11@mail.ru

**Elena V. Shakhtshneider**, doctor of medical sciences, leader researcher in the laboratory of molecular genetic studies of therapeutic disease, Novosibirsk, Russia, ORCID: 0000-0001-6108-1025, e-mail: 2117409@mail.ru

**Igor V. Gagulin**, senior researcher at the laboratory of psychological and sociological problems of therapeutic diseases, Novosibirsk, Russia, ORCID: 0000-0001-5255-5647

**Kristina V. Likhenko-Logvinenko**, junior researcher laboratory of psychological and sociological problems of therapeutic diseases, Novosibirsk, Russia, ORCID: 0000-0002-6058-0807, e-mail: witch110297@gmail.com

**Almira V. Gafarova**, senior researcher at the laboratory of psychological and sociological problems of therapeutic diseases, Novosibirsk, Russia, ORCID: 0000-0001-5380-9434

*Статья поступила 15.05.2025  
После доработки 17.07.2025  
Принята к печати 12.08.2025*

*Received 15.05.2025  
Revision received 17.07.2025  
Accepted 12.08.2025*

