

DOI: 10.52727/2078-256X-2026-22-1-20-27

## Связь варианта нуклеотидной последовательности rs1799864 (V64I) гена CCR2 и депрессии как фактора риска атеросклероз-связанных заболеваний сердечно-сосудистой системы среди мужчин в популяции 25–64 лет (Международная программа ВОЗ «MONICA-MOPSY»)

В.В. Гафаров, Е.А. Громова, И.В. Гагулин, В.Н. Максимов, 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 – определить ассоциации варианта нуклеотидной последовательности rs1799864 (V64I) гена CCR2 и депрессии как фактора риска атеросклероз-связанных заболеваний сердечно-сосудистой системы среди мужчин в популяции 25–64 лет г. Новосибирска. **Материал и методы.** Представленная работа выполнена в 1994–1995 гг. в рамках программы ВОЗ «MONICA-MOPSY». Обследована репрезентативная выборка мужчин 25–64 лет, проживающих в Октябрьском районе г. Новосибирска ( $n = 657$  мужчин, средний возраст  $44,3 \pm 0,4$  года, отклик 82,1 %). Для оценки депрессии предлагался бланк шкалы депрессии (тест MOPSY). Генотипирование изучаемого варианта нуклеотидной последовательности rs1799864 (V64I) гена CCR2 проводилось с помощью полимеразной цепной реакции. **Результаты.** Распространенность депрессии среди мужчин в популяции составила 29 %, причем у 3,1 % – высокий уровень депрессии, а у 25,9 % – умеренный. Наиболее часто встречаемым генотипом оказался GG гена CCR2 – у 78,8 % мужчин в репрезентативной выборке, генотип GA – у 19 %, генотип AA – у 2,2 % мужчин. Соответственно, аллель G встречался у 88,3 % мужчин, а аллель A – у 11,7 %. Среди мужчин с депрессией генотипы GA rs1799864 гена CCR2 (47,6 %) и AA (2,9 %) встречались чаще, чем среди мужчин без депрессии (2,4 и 1,7 % соответственно). Напротив, среди мужчин без депрессии (у 95,9 %) чаще всего встречался гомозиготный генотип GG rs1799864 гена CCR2 ( $p < 0,0001$ ). Среди мужчин с депрессией аллель A (26,8 %) наблюдался чаще, чем среди лиц без депрессии – 2,9 % ( $p < 0,0001$ ). Сравнительный анализ показал, что встречаемость депрессии выше среди носителей генотипа GA (49,1 %), GA+AA (50,6 %), чем среди мужчин носителей генотипа GG (2,4 %) (для всех  $p < 0,0001$ ). **Заключение.** Установлено, что встречаемость депрессии выше среди мужчин носителей генотипа GA rs1799864 гена CCR2 (49,1 %), чем среди носителей других генотипов.

**Ключевые слова:** rs1799864 ген CCR2, депрессия, мужчины, популяция.

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

**Финансирование.** Исследование выполнено в рамках бюджетной темы № FWNR-2024-0002.

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

**Для цитирования.** Гафаров В.В., Громова Е.А., Гагулин И.В., Максимов В.Н., Гафарова А.В. Связь варианта нуклеотидной последовательности rs1799864 (V64I) гена CCR2 и депрессии как фактора риска атеросклероз-связанных заболеваний сердечно-сосудистой системы среди мужчин в популяции 25–64 лет (Международная программа ВОЗ «MONICA-MOPSY»). *Атеросклероз.* 2026; 22 (1): 20–27. doi: 10.52727/2078-256X-2026-22-1-20-27

**Association of variant of the nucleotide sequence rs1799864 (*V64I*) of the *CCR2* gene and depression, as a risk factor for atherosclerosis-related cardiovascular diseases, among men aged 25–64 years (WHO international MONICA-MOPSY programme)**

V.V. Gafarov, E.A. Gromova, I.V. Gagulin, V.N. Maksimov, A.V. Gafarova

*Research Institute for 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**

Objective – to determine associations between variant nucleotide sequence of rs1799864 (*V64I*) the *CCR2* gene and depression, a risk factor for atherosclerosis-related cardiovascular diseases, among men aged 25–64 in Novosibirsk. **Material and methods.** This study was conducted in 1994–1995 as part of the WHO MONICA-MOPSY program. A representative sample of men aged 25–64 living in the Oktyabrsky district of Novosibirsk was examined ( $n = 657$  men, mean age  $44.3 \pm 0.4$  years, response rate 82.1 %). The MOPSY depression scale was administered to assess depression. Genotyping of the studied nucleotide sequence variant rs1799864 (*V64I*) of the *CCR2* gene was performed using polymerase chain reaction (PCR). **Results.** The prevalence of depression among men in the population was 29 %, with 3.1 % having high depression and 25.9 % having moderate depression. The most common genotype of the *CCR2* gene was GG, occurring in 78.8 % of men in representative sample, the GA genotype in 19 %, and the AA genotype in 2.2 %. The G allele was found in 88.3 % of men, and the A allele in 11.7 %. Among men with depression, the GA (47.6 %) and AA (2.9 %) genotypes of the *CCR2* gene were more common than among men without depression (2.4 % and 1.7 %, respectively). In contrast, among men without depression, the homozygous GG genotype of rs1799864 the *CCR2* gene was most common, with 95.9 % of men ( $p < 0.0001$ ). Among men with depression, the A allele (26.8 %) was observed more often than among individuals without depression – 2.9 % ( $p < 0.0001$ ). Comparative analysis showed that the incidence of depression was higher among carriers of the GA genotype (49.1 %) and GA+AA (50.6 %) than among men of the GG genotype (2.4 %) (all  $p < 0.0001$ ). **Conclusions.** We found that the incidence of depression was higher among carriers of the GA genotype of rs1799864 the *CCR2* gene (49.1 %) than among carriers of other genotypes.

**Keywords:** rs1799864 *CCR2* gene, depression, men, population.

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

**Funding.** The research was carried out within the budget theme № FWNR-2024-0002.

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

**Citation.** Gafarov V.V., Gromova E.A., Gagulin I.V., Maksimov V.N., Gafarova A.V. Association of variant of the nucleotide sequence rs1799864 (*V64I*) of the *CCR2* gene and depression, as a risk factor for atherosclerosis-related cardiovascular diseases, among men aged 25–64 years (WHO international MONICA-MOPSY programme). *Atherosclerosis*. 2026; 22 (1): 20–27. doi: 10.52727/2078-256X-2026-22-1-20-27

**Введение**

Нарушения иммунной функции могут быть вовлечены в патофизиологические механизмы возникновения депрессии. Основные доказательства связи иммунной функции с депрессией получены в исследованиях цитокинов [1]. Подобно цитокинам, другой группой

иммунных молекул, участвующих в патофизиологии депрессии, являются хемокины (известные также как хемотаксические цитокины) [2]. Хемокины представляют собой небольшие полипептиды, участвующие в миграции и перемещении лейкоцитов. Они играют важную роль в функционировании иммунной системы как

при физиологических, так и при патологических состояниях [3]. Хемокины и их рецепторы присутствуют и продуцируются клетками центральной нервной системы, включая астроциты, микроглию и нейроны [4]. Семейство хемокинов состоит из более чем 50 хемокинов и 20 рецепторов, разделенных на четыре основных подсемейства: CXC ( $\alpha$ -хемокины), CC ( $\beta$ -хемокины), CX3C ( $\delta$ -хемокины) и C ( $\gamma$ -хемокины). CC и CXC – две самые большие группы. Было идентифицировано несколько рецепторов хемокинов, и несколько хемокинов могут использовать одни и те же рецепторы, или один рецептор может взаимодействовать с несколькими хемокинами [5]. Несколько линий доказательств предполагают участие хемокинов в депрессивных расстройствах. Это в первую очередь базируется на выявленных изменениях уровней некоторых хемокинов в плазме у пациентов с депрессией [6]. В последнем случае представляет интерес роль продукта гена *CCR2*, входящего в CC субсемейство хемокиновых рецепторов. Ген картирован на хромосоме 3p21.3, занимает примерно 7 тыс. п.н. и имеет три экзона [7]. Показано, что хемокин *CCL2* и его основной рецептор *CCR2* опосредуют нейровоспаление и усиливают синаптическую передачу в задних рогах спинного мозга при нейропатической боли [8]. В головном мозге *CCL2* способствует болезни Паркинсона в полосатом теле, а также лежит в основе наркомании в префронтальной коре и прилежащем ядре (NAc) [9]. NAc является критически важной областью мозга, опосредующей вознаграждение и мотивацию, также вовлеченной в патофизиологию депрессии [10]. Описано несколько полиморфных сайтов гена *CCR2*. Наиболее изучен полиморфизм, обусловленный нуклеотидной заменой G на A в 190-й позиции кодирующей части гена, приводящей к замене валина (V) на изолейцин (I) в 64-й позиции трансмембранного домена. Аллельный вариант 64I встречается в различных этнических группах с частотой от 10 до 30 % [11].

С другой стороны, депрессия признана независимым и значимым фактором риска развития сердечно-сосудистых заболеваний (ССЗ), связанных с атеросклерозом, таких как ишемическая болезнь сердца (ИБС) и инсульт. Ее влияние сопоставимо по силе с традиционными факторами, включая курение и высокий уровень холестерина [12, 13].

Учитывая вышеизложенное, целью нашего исследования стало определение ассоциации варианта нуклеотидной последовательности

rs1799864 (V64I) гена *CCR2* и депрессии как фактора риска атеросклероз-связанных ССЗ среди мужчин в популяции 25–64 лет г. Новосибирска.

## Материал и методы

Представленная работа выполнена с использованием материалов III скрининга программы ВОЗ «MONICA-MOPSY» Multinational Monitoring of Trends and Determinants of Cardiovascular Disease – Optional Psychosocial Substudy». В 1994–1995 гг. обследована репрезентативная выборка мужчин 25–64 лет, проживающих в Октябрьском районе г. Новосибирска ( $n = 657$  мужчин, средний возраст –  $44,3 \pm 0,4$  года, отклик – 82,1 %). Программа скринингового обследования включала регистрацию социально-демографических данных в соответствии с требованием протокола программы<sup>1</sup>.

Для проведения оценки депрессии предлагался бланк шкалы депрессии (тест MOPSY), состоящий из 15 утверждений. Для ответа на каждое утверждение предусмотрено две градации: «согласен», «не согласен». Уровень депрессии оценивался по следующим категориям: нет депрессии (НД), умеренная (УД) и большая депрессия (БД). Испытуемым предложено самостоятельно ответить на вопросы шкал согласно инструкциям, помещенным в опроснике. За анализируемый уровень фактора риска принимали значение его в исходном исследовании и не учитывали вклад временной динамики. Методики были строго стандартизированы и соответствовали требованиям протоколов проекта ВОЗ «MONICA». ДНК выделяли стандартным методом с фенол-хлороформной экстракцией. Генотипирование изучаемого варианта нуклеотидной последовательности rs1799864 (V64I) гена *CCR2* проводилось с помощью полимеразной цепной реакции (ПЦР) по опубликованной методике [14].

Статистический анализ проводился с помощью пакета программ SPSS версии 19 [15]. Для проверки статистической значимости различий между группами использовали критерий  $\chi^2$  Пирсона [15]. Достоверность во всех видах анализа принимали при уровне значимости  $p < 0,05$  [15].

<sup>1</sup> World Health Organization. MONICA Psychosocial Optional Study. Suggested Measurement Instruments. Copenhagen: WHO Regional Office for Europe; 1988.

## Результаты

Распространенность депрессии среди мужчин в популяции составила 29 %, причем у 3,1 % был высокий уровень депрессии, а у 25,9 % – умеренный.

В табл. 1 представлены частоты аллелей, генотипов варианта нуклеотидной последовательности rs1799864 (V64I) гена CCR2 среди мужчин в популяции 25–64 лет г. Новосибирска. Наиболее часто встречаемым генотипом rs1799864 гена CCR2 оказался GG – у 78,8 % мужчин в популяции, гетерозиготный генотип GA – у 19 % лиц, и генотип AA – у 2,2 % мужчин. Соответственно, аллель G встречался у 88,3 % мужчин, а аллель A – у 11,7 % лиц в популяции.

Среди мужчин с депрессией генотипы GA (47,6 %) и AA (2,9 %) встречались чаще, чем среди мужчин без депрессии (2,4 и 1,7 % соответственно). Напротив, среди мужчин без депрессии чаще всего встречался гомозиготный генотип GG (у 95,9 %) ( $\chi^2 = 146,19$ ,  $df = 2$ ,  $p < 0,0001$ ). Среди мужчин с депрессией аллель A (26,8 %) наблюдался чаще, чем среди лиц без депрессии (только у 2,9 %). Аллель G выявлен у 97,1 % мужчин без депрессии и 73,2 % – с депрессией ( $\chi^2 = 118,92$ ,  $df = 1$ ,  $p < 0,0001$ ) (табл. 2).

Сравнительный анализ показал, что встречаемость депрессии выше среди носителей генотипа GA (49,1 %), чем среди лиц носителей генотипа GG (97,6 %) без депрессии ( $\chi^2 = 145,9$ ,  $df = 1$ ,  $p < 0,0001$ ). При дальнейшем сравнительном анализе оказалось, что вероятность наличия депрессии выше у носителей GA+AA (50,6 %) против GG (49,1 %) (табл. 3).

## Обсуждение

В нашей популяции треть мужчин испытывали депрессию. Депрессивные расстройства в настоящее время являются третьей ведущей причиной потери трудоспособности во всем мире, поднимаясь на второе место среди лиц трудоспособного возраста [16]. Современное понимание депрессии, ее диагностики и лечения основано на гипотезе моноаминов. Тем не менее 30 % пациентов не реагируют на такие антидепрессанты, а среди тех, кто ответил, только треть достигает ремиссии [17]. Такой высокий уровень неэффективности лечения, вероятно, отражает неполное понимание патогенеза депрессивных расстройств. Усилия сосредоточены на эффективной стратификации гетерогенной популяции и новых терапевтических направлениях [6].

Таблица 1  
Частоты генотипов и аллелей варианта нуклеотидной последовательности rs1799864 (V64I) гена CCR2 среди мужчин в популяции 25–64 лет г. Новосибирска

Table 1  
Frequencies of genotypes and alleles of variants of the nucleotide sequence rs1799864 (V64I) of the CCR2 gene among men aged 25–64 years in Novosibirsk

Ген CCR2, V64I, rs1799864 / CCR2 gene, V64I, rs1799864	n	%
GG	365	78,8
GA	88	19,0
AA	10	2,2
Итого / All	463	100,0
Равновесие Харди–Вайнберга, $\chi^2 = 3,04$ , частота аллеля G = 0,88, частота аллеля A = 0,11 / Hardy–Weinberg equilibrium $\chi^2 = 3,04$ , G allele frequency = 0.88, A allele frequency = 0.11		
G	818	88,3
A	108	11,7
Итого / All	926	100,0

Таблица 2  
Частоты генотипов и аллелей варианта нуклеотидной последовательности rs1799864 (V64I) гена CCR2 и депрессия среди мужчин в популяции 25–64 лет

Table 2  
Frequencies of genotypes and alleles of variant of the nucleotide sequence of the rs1799864 (V64I) CCR2 gene and depression among men aged 25–64 years

Ген CCR2, V64I, rs1799864 / CCR2 gene, V64I, rs1799864	Нет депрессии / No depression		Депрессия / Depression	
	n	%	n	%
GG	281	95,9	84	49,4
GA	7	2,4	81	47,6
AA	5	1,7	5	2,9
	293	100	170	100
$\chi^2 = 146,19$ , $df = 2$ , $p < 0,0001$				
G	569	97,1	249	73,2
A	17	2,9	91	26,8
	586	100	340	100
$\chi^2 = 118,92$ , $df = 1$ , $p < 0,0001$				

Таблица 3

Сравнительный анализ среди носителей генотипов варианта нуклеотидной последовательности rs1799864 (V64I) гена CCR2 и депрессия среди мужчин в популяции 25–64 лет

Table 3

Comparative analysis of genotypes of the rs1799864 (V64I) nucleotide sequence variant of the CCR2 gene and depression among men in the population aged 25–64 years

Ген CCR2, V64I, rs1799864 / CCR2 gene, V64I, rs1799864	Нет депрессии / No depression		Депрессия / Depression	
	n	%	n	%
GG	281	97,6	84	50,9
GA	7	2,4	81	49,1
$\chi^2$ Пирсона / Pearson's $\chi^2$	$\chi^2 = 145,9, df = 1, p < 0,0001$			
Двусторонний тест Фишера / Two-Tailed Fisher Test	0,0001			
ОШ (95 % ДИ) / OR (95 % CI)	9,678 (4,744–19,743)			
GG	281	95,9	84	49,4
GA+AA	12	4,1	86	50,6
$\chi^2$ Пирсона / Pearson's $\chi^2$	$\chi^2 = 139,363, df = 1, p < 0,0001$			
Двусторонний тест Фишера / Two-Tailed Fisher Test	0,0001			
ОШ (95 % ДИ) / OR (95 % CI)	6,287 (3,69–10,713)			

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

Note. OR – odds ratio; CI – confidence interval.

За последнюю четверть века появляется все больше убедительных доказательств, связывающих воспаление с депрессией [18–20]:

У трети людей с депрессией наблюдается повышенный уровень воспалительных цитокинов при отсутствии соматических заболеваний.

Воспалительные заболевания связаны с большей частотой депрессии, чем невоспалительные заболевания.

У 40 % пациентов, получавших цитокиновую терапию, развивается клиническая депрессия.

Более высокий исходный уровень воспаления связан с отсутствием ответа на лечение антидепрессантами [18–20].

В настоящее время считается, что участие иммунных факторов в патофизиологии депрессии намного больше, чем участие только врожденной иммунной системы, воспаления и глии [21]. Действительно, предполагается, что в центральной нервной системе (ЦНС) происходит сложное взаимодействие между частями врожденной и адаптивной иммунной системы [22], все чаще полагают, что хемокины участвуют в патофизиологии депрессии, вероятно, благодаря

нейромодулирующим и нейротрансмиттерным эффектам, а также регуляции нейрогенеза и прорастания аксонов [23, 24]. Недавние достижения в фундаментальной неврологии позволили описать новые роли хемокинов в нейробиологических процессах, связанных с депрессией [23, 24]. Помимо традиционных ролей в хемотаксисе иммунных клеток, эти новые процессы могут включать регуляцию миграции, пролиферации и дифференцировки нейрональных стволовых клеток/клеток-предшественников; регуляцию прорастания и удлинения аксонов; регулирование состояний инфильтрации и активации центральных и периферических иммунных клеток; контроль проницаемости гематоэнцефалического барьера; регуляцию нейроэндокринных функций; пре- и постсинаптическую модуляцию традиционных нейромедиаторных систем и, возможно, прямые нейротрансмиттероподобные эффекты [25]. Нарушение этих функций в жизненно важные периоды развития нервной системы или в более позднем возрасте может иметь механистическое значение для патогенеза и патофизиологии депрессии, в то время как

восстановление гомеостаза этих функций может иметь значение для выздоровления [26].

Учитывая вышеуказанное, мы проанализировали ассоциативную связь между вариантом нуклеотидной последовательности rs1799864 (*V64I*) гена *CCR2* и депрессией среди мужчин в популяции 25–64 лет г. Новосибирска. В нашей популяции наиболее часто встречаемым генотипом оказался GG – у 78,8 % мужчин, генотип GA – у 19 % лиц, генотип AA наблюдался у 2,2 % мужчин. Соответственно, аллель G встречался у 88,3 % мужчин, а аллель A – у 11,7 % лиц в популяции, что приближается к результатам, полученных в европеоидных популяциях, где аллельная частота *CCR2-64I* составляет 9,8 % [27], а в группе этнических русских – 15,2 % [28].

Среди мужчин с депрессией чаще встречались генотипы GA (47,6 %) и AA (2,9 %) rs1799864 гена *CCR2*, преобладал аллель A (26,8 %). Сравнительный анализ показал, что депрессия наблюдается чаще среди носителей генотипов GA и GA+AA, чем среди носителей генотипа GG.

В подкрепление результатов нашего исследования можно привести некоторые данные из мировой литературы. Например, обнаружено, что уровень *CCL2* был снижен в сыворотке пациентов с большим депрессивным расстройством [29]. В другом исследовании сообщали об аналогичной связи между большим депрессивным расстройством и низкими уровнями *CCL2* [30]. Он хорошо отреагировал на лечение антидепрессантами, поднявшись до уровня, аналогичного контрольной группе здоровых людей. Авторы предположили, что *CCL2* может действовать как нейропротекторный хемокин, положительно влияя на центральные дофаминергические пути [30]. Более того, S. Janelidze et al. обнаружили, что уровни *CCL2* в плазме и спинно-мозговой жидкости значительно снижены у лиц, пытавшихся покончить жизнь самоубийством [31]. С другой стороны, опубликованы различные противоречивые результаты, коррелирующие повышенные уровни *CCL2* в сыворотке с развитием большого депрессивного расстройства. Например, N.M. Simon et al. исследовали уровень 20 цитокинов в сыворотке крови, и *CCL2* был одним из многих повышенных уровней у пациентов с большим депрессивным расстройством [32]. Используя другую методологию, Z. Zhou et al. обнаружили аналогичную связь между высокими уровнями *CCL2* в плазме и развитием депрессии на ранних сроках беременности. Авторы сопо-

ставили его уровни в плазме с уровнями маркера микробной транслокации (появление кишечных микроорганизмов вне кишечника) [33]. Эти противоречивые сообщения указывают на то, что роли *CCL2* являются плейотропными, поэтому окончательная интерпретация его центрального и периферического уровней у пациентов с депрессией должна быть подкреплена более надежным набором данных. Согласно обзору К. Cuzzytek и М. Leśkiewicz, хемотаксическая активность оси *CCL2-CCR2* (ось рецептор–лиганд) является лишь частью картины. Это может с такой же вероятностью способствовать нейродегенерации и нейровоспалению, как и нейрорегенерации и нейротрансмиссии [34, 35].

### Заключение

Подводя итог, можно констатировать, что хемотаксические цитокины играют важную роль в патофизиологии депрессии. Хемокины и их рецепторы, широко экспрессируемые в ЦНС, могут стать новыми диагностическими маркерами или терапевтическими мишенями для лечения депрессии. Однако необходимы дополнительные исследования на более крупных популяциях, включая лонгитюдные исследования.

### Список литературы / References

1. Pandey G.N., Rizavi H.S., Bhaumik R., Zhang H. Chemokines gene expression in the prefrontal cortex of depressed suicide victims and normal control subjects. *Brain, Behavior, and Immun.* 2021; 94: 266–273. doi: 10.1016/j.bbi.2021.01.033
2. Rollins B.J. Monocyte chemoattractant protein 1: a potential regulator of monocyte recruitment in inflammatory disease. *Mol. Med. Today.* 1996; 2 (5): 198–204. doi: 10.1016/1357-4310(96)88772-7
3. Wu X.B., Jing P.B., Zhang Z.J., Cao D.L., Gao M.H., Jiang B.C., Gao Y.-J. Chemokine receptor *CCR2* contributes to neuropathic pain and the associated depression via increasing NR2B-mediated currents in both D1 and D2 dopamine receptor-containing medium spiny neurons in the nucleus accumbens shell. *Neuropsychopharmacology.* 2018; 43 (11): 2320–2330. doi: 10.1038/s41386-018-0115-8
4. Pawlik K., Ciapała K., Ciechanowska A., Kwiatkowski K., Mika J. Pharmacological Evidence of the Important Roles of *CCR1* and *CCR3* and Their Endogenous Ligands *CCL2/7/8* in Hypersensitivity Based on a Murine Model of Neuropathic Pain. *Cells.* 2022; 12 (1): 98. doi: 10.3390/cells12010098
5. Zhang Z.J., Jiang B.C., Gao Y.-J. Chemokines in neuronal-glia cell interaction and pathogenesis of neuropathic pain. *Cell. Mol. Life Sci.* 2017; 74 (18): 3275–3291. doi: 10.1007/s00018-017-2513-1
6. Leighton S.P., Nerurkar L., Krishnadas R., Johnman C., Graham G.J., Cavanagh J. Chemokines in depression in health

- and in inflammatory illness: a systematic review and meta-analysis. *Mol. Psych.* 2018; 23 (1): 48–58. doi: 10.1038/mp.2017.205
7. Gao Y.-J., Zhang L., Samad O.A., Suter M.R., Kawasaki Yasuhiko, Zhen-Zhong Xu, Jong-Yeon Park, Anne-Li Lind, Qifu Ma, and Ru-Rong Ji. JNK-induced MCP-1 production in spinal cord astrocytes contributes to central sensitization and neuropathic pain. *J. Neurosci.* 2009; 29: 4096–4108. doi: 10.1523/JNEUROSCI.3623-08.2009
  8. Guyon A., Skrzydelski D., Giry D., Rovère C., Conductier G., Trocello J.M., Daugé V., Kitabgi P., Rostène W., Nahon J.L., Parsadaniantz S.M.. Long term exposure to the chemokine *CCL2* activates the nigrostriatal dopamine system: a novel mechanism for the control of dopamine release. *Neuroscience.* 2009; 162: 1072–1080. doi:10.1016/j.neuroscience.2009.05.048
  9. Wakida N., Kiguchi N., Saika F., Nishiue H., Kobayashi Y., Kishioka S. CC-chemokine ligand 2 facilitates conditioned place preference to methamphetamine through the activation of dopamine systems. *J. Pharmacol. Sci.* 2014; 125: 68–73. doi: 10.1254/jphs.14032FP
  10. Lim B.K., Huang K.W., Grueter B.A., Rothwell P.E., Malenka R.C. Anhedonia requires MC4R-mediated synaptic adaptations in nucleus accumbens. *Nature.* 2012; 487: 183–189. doi: 10.1038/nature11160
  11. Ngoufack M.N., Nkenfou C.N., Tiedeu B.A., Nguéfack-Tsague G., Mouafé L.C.M., Dambaya B., Nguéfeu C.N., Ndzi E.N., Billong S.C., Mbacham W.F., Ndjolo A. *CCR2* polymorphism and HIV: mutation in both mother and child is associated with higher transmission. *Int. J. Biochem. Mol. Biol.* 2019; 10 (4): 42–48.
  12. Colotto M., Rubini G., Savoriti C., D’Adduogo N., Mercuri S. Impact of depression syndrome in the management of cardiovascular risk factors in primary prevention: State of the art. *Clin. Ter.* 2010; 161 (3): 105–110.
  13. van der Kooy K., van Hout H., Marwijk H., Marten H., Stehouwer C., Beekman A. Depression and the risk for cardiovascular diseases: systematic review and meta analysis. *Int. J. Geriatr. Psych.* 2007; 22 (7): 613–626.
  14. González P., Alvarez R., Batalla A., Reguero J.R., Alvarez V., Astudillo A., Cubero G.I., Cortina A., Coto E. Genetic variation at the chemokine receptors *CCR5/CCR2* in myocardial infarction. *Genes Immun.* 2001, Jun; 2 (4): 191–195. doi: 10.1038/sj.gene.6363760
  15. Bühl A., Zöfel P. SPSS, Version 10. Einführung in die moderne Datenanalyse unter Windows, 2005. 608 p.
  16. Institute for Health Metrics and Evaluation (IHME) GBD Compare Data Visualization Seattle. IHME, University of Washington: WA, 2016. Available from <http://vizhub.healthdata.org/gbd-compare>
  17. Song J., Ma Z., Zhang H., Liang T., Zhang J. Identification of novel biomarkers linking depressive disorder and Alzheimer’s disease based on an integrative bioinformatics analysis. *BMC Genom Data.* 2023; 24 (1): 22. doi: 10.1186/s12863-023-01120-x
  18. Goldsmith D.R., Rapaport M.H., Miller B.J. A meta-analysis of blood cytokine network alterations in psychiatric patients: comparisons between schizophrenia bipolar disorder and depression. *Mol. Psych.* 2016; 21 (12): 1696–1709. doi: 10.1038/mp.2016.3
  19. Bhattacharya A., Drevets W.C. Role of Neuro-Immunological Factors in the Pathophysiology of Mood Disorders: Implications for Novel Therapeutics for Treatment Resistant Depression. *Curr. Top. Behav. Neurosci.* 2017; 31: 339–356. doi: 10.1007/7854\_2016\_43 PMID: 27677784
  20. Максимова Н.М., Русяев В.Ю., Узбеков М.Г. Нейробиологические механизмы развития резистентных депрессий. *Соц. и клин. психиатрия.* 2021. 31 (4): 71–79. [Максимова Н.М., Русяев В.Ю., Узбеков М.Г. Neurobiological mechanisms of development of resistant depressions. *Soc. and Clin. Psych.* 2021; 31 (4): 71–79. (In Russ.)].
  21. Eyre H., Air T., Proctor S., Rositano S., Baune B.T. A critical review of the efficacy of non-steroidal anti-inflammatory drugs in depression. *Prog. Neuro-Psychopharmacol. Biol. Psych.* 2015; 57: 11–16. doi: 10.1016/j.pnpbp.2014.10.003
  22. Ransohoff R.M., Brown M.A. Innate immunity in the central nervous system. *J. Clin. Invest.* 2012; 122: 1164–1171.
  23. Stuart M.J., Baune B.T. Chemokines and chemokine receptors in mood disorders, schizophrenia, and cognitive impairment: a systematic review of biomarker studies. *Neurosci. Biobehav. Rev.* 2014; 42: 93–115.
  24. Stuart M.J., Singhal G., Baune B.T. Systematic review of the neurobiological relevance of chemokines to psychiatric disorders. *Front. Cell. Neurosci.* 2015; 9: 357.
  25. Reaux-Le Goazigo A., van Steenwinckel J., Rostene W., Melik Parsadaniantz S. Current status of chemokines in the adult CNS. *Prog. Neurobiol.* 2013; 104: 67–92.
  26. Eyre H.A., Air T., Pradhan A., Johnston J., Lavretsky H., Stuart M.J., Baune B.T. A meta-analysis of chemokines in major depression. *Prog. Neuropsychopharmacol. Biol. Psych.* 2016, Jul 4; 68: 1–8. doi: 10.1016/j.pnpbp.2016.02.006
  27. Амаржаргал Я., Рудко А.А. Полиморфизм генов *CCR5*, *CCR2*, *SDF1* в популяции Монголии. *Мед. генетика.* 2007; 5: 30–33. [Amarjargal Ya., Rudko A.A. Polymorphism of the *CCR5*, *CCR2*, and *SDF1* genes in the Mongolian population. *Med. Genetika.* 2007; 5: 30–33. (In Russ.)].
  28. Воевода М.И., Устинов С.Н., Юдин Н.С., Долгих М.М., Кузнецова Т.Н., Максимов В.Н., Куликов И.В., Громов А.А., Шабалин А.В., Семаева Е.В., Кобзев В.Ф., Баум С.Р., Гафаров В.В., Малюткина С.К., Ромашченко А.Г., Никитин Ю.П. Связь полиморфизма гена хемокинового рецептора *CCR2* с инфарктом миокарда. *Докл. АН.* 2002; 385 (2): 367–370. [Voevoda M.I., Ustinov S.N., Yudin N.S., Dolgikh M.M., Kuznetsova T.N., Maksimov V.N., Kulikov I.V., Gromov A.A., Shabalin A.V., Semaeva E.V., Kobzev V.F., Baum S.R., Gafarov V.V., Malyutina S.K., Romashchenko A.G., Nikitin Yu.P. Association of polymorphism of the *CCR2* chemokine receptor gene with myocardial infarction. *Dokl. AS.* 2002; 385 (2): 367–370. (In Russ.)].
  29. Proma M.A., Daria S., Nahar Z., Ashraful Islam S.M., Bhuiyan M.A., Islam M.R. Monocyte Chemoattractant Protein-1 Levels Are Associated with Major Depressive Disorder. *J. Basic Clin. Physiol. Pharm.* 2022; 33: 735–741. doi: 10.1515/jbcp-2021-0132
  30. Myung W., Lim S.-W., Woo H.L., Park J.H., Shim S., Lee S.-Y., Kim D.K. Serum Cytokine Levels in Major Depressive

- Disorder and Its Role in Antidepressant Response. *Psych. Investig.* 2016; 13: 644–651. doi: 10.4306/pi.2016.13.6.644
31. Janelidze S., Ventorp F., Erhardt S., Hansson O., Minthon L., Flax J., Samuelsson M., Traskman-Bendz L., Brundin L. Altered Chemokine Levels in the Cerebrospinal Fluid and Plasma of Suicide Attempters. *Psychoneuroendocrinology.* 2013; 38: 853–862. doi: 10.1016/j.psyneuen.2012.09.010
32. Simon N.M., McNamara K., Chow C.W., Maser R.S., Papakostas G.I., Pollack M.H., Nierenberg A.A., Fava M., Wong K.K. A Detailed Examination of Cytokine Abnormalities in Major Depressive Disorder. *Eur. Neuropsychopharmacol.* 2008; 18: 230–233. doi: 10.1016/j.euro-neuro.2007.06.004
33. Zhou Z., Guille C., Ogunrinde E., Liu R., Luo Z., Powell A., Jiang W. Increased Systemic Microbial Translocation Is Associated with Depression during Early Pregnancy. *J. Psychiatr. Res.* 2018; 97: 54–57. doi: 10.1016/j.jpsy-chires.2017.11.009
34. Curzytek K., Leśkiewicz M. Targeting the CCL2-CCR2 Axis in Depressive Disorders. *Pharm. Rep.* 2021; 73: 1052–1062. doi: 10.1007/s43440-021-00280-w
35. Harsanyi S., Kupcova I., Danisovic L., Klein M. Selected Biomarkers of Depression: What Are the Effects of Cytokines and Inflammation? *Int. J. Mol. Sci.* 2022; 24 (1): 578. doi: 10.3390/ijms24010578

#### Сведения об авторах:

**Валерий Васильевич Гафаров**, д-р мед. наук, проф., руководитель 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

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

**Владимир Николаевич Максимов**, д-р мед. наук, проф., руководитель лаборатории молекулярно-генетических исследований, Новосибирск, Россия, ORCID: 0000-0002-7165-4496

**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

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

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

**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 15.12.2025

После доработки 14.02.2026

Принята к печати 25.02.2026

Received 15.12.2025

Revision received 14.02.2026

Accepted 25.02.2026

