

Ассоциация полиморфного варианта гена *IL6* с тяжестью депрессивных симптомов

Вялова Н.*, Михалицкая Е., Падерина Д.З., Пожидаев И., Рощина О.В.

НИИ психического здоровья, Томский НИМЦ РАН, Томск, Россия

* Natarakitina@yandex.ru

Ключевые слова: депрессия; интерлейкин 6; полиморфизм гена; тяжесть заболевания

Мотивация и цель: Аффективные расстройства представляют собой гетерогенную группу заболеваний. Их этиология, патофизиологические механизмы и реакция на антидепрессивную терапию до сих пор плохо изучены. Цитокиновая гипотеза депрессии предполагает, что провоспалительные цитокины являются ключевыми факторами, опосредующими нейроэндокринные и нейрохимические изменения при этом заболевании [1]. Повышение уровня провоспалительных цитокинов из-за длительного стресса приводит к формированию хронического нейровоспаления, которое способствует развитию депрессии. При депрессии происходит увеличение уровня экспрессии провоспалительных генов [2]. Гены, кодирующие цитокины, высокополиморфны. Полиморфизмы в промоторной области генов цитокинов могут привести к межиндивидуальной изменчивости транскрипции и экспрессии генов [3, 4], тем самым влияя на патогенез психических расстройств, прогноз их течения и реакцию на фармакотерапию. Целью нашего исследования стал поиск ассоциаций полиморфного варианта rs2069840 гена *IL6* с депрессивными расстройствами и тяжестью депрессивных симптомов, оцененных в ходе терапии.

Методы и алгоритмы: Обследовано 235 пациентов (187 женщин и 48 мужчин) с аффективными расстройствами (МКБ-10: F31, F32, F33), проходивших курс лечения в клинике НИИ психического здоровья Томского НИМЦ. Средний возраст пациентов составил 44 [29; 54] года. Исследование проводилось согласно этическим принципам ведения исследований человека согласно протоколу, утвержденному локальным этическим комитетом НИИ психического здоровья Томского НИМЦ. Оценку тяжести депрессивных симптомов, а также выраженности типичных и атипичных депрессивных симптомов проводили с использованием шкалы SIGH-SAD, включающей **17 пунктов шкалы депрессии Гамильтона и 7 пунктов, оценивающих атипичные депрессивные симптомы** до начала и на 14-й и 28-й дни терапии. В качестве контрольной группы обследовали 190 психически и соматически здоровых лиц (96 женщин и 94 мужчины) в возрасте 39 [29.5; 51.0] лет.

Генотипирование полиморфного варианта rs2069840 гена *IL6* проводили методом ПЦР в реальном времени на амплификаторе Applied Biosystems™ QuantStudio™ 5 Real-Time PCR System (Applied Biosystems, США) с использованием наборов «БиоМастер» UDG HS-qPCR Lo-ROX (2x) («Биолабмикс», Россия). Исследование проводили на базе ЦКП «Медицинская геномика» Томского НИМЦ. Ассоциативный анализ проводился с использованием критерия хи-квадрат и уровня значимости менее 0.05. Предварительно проверяли распределение частот

генотипов на соответствие закону Харди–Вайнберга. Для сравнительного анализа клинических данных использовался критерий Манна–Уитни.

Результаты: Различий в частотах встречаемости аллелей и генотипов rs2069840 гена *IL6* между группами больных с аффективными расстройствами и здоровых лиц не выявлено ($p > 0.05$). В группе пациентов с аффективными расстройствами полиморфный вариант rs2069840 гена *IL6* ассоциирован с большей тяжестью депрессии, оцененной на 28-й день терапии по шкале SIGH-SAD для типичных депрессивных симптомов, а также для суммы типичных и атипичных депрессивных симптомов. Носители генотипа GG на 28-й день антидепрессивной терапии имели достоверно более высокий средний суммарный балл для типичных депрессивных симптомов, чем носители генотипов CC и CG (6 [3.25; 10], 4 [2; 6] и 4 [1.75; 7] соответственно, $\chi^2 = 6.788$, $p = 0.034$) и более высокий общий средний суммарный балл (10.5 [7; 12], 6 [3; 8] и 6 [3; 10] соответственно, $\chi^2 = 10.856$, $p = 0.004$).

Выводы: В ходе исследования выявлено, что носители генотипа GG полиморфного варианта rs2069840 гена *IL6* на 28-й день антидепрессивной терапии имели большую тяжесть типичных и атипичных депрессивных симптомов.

Финансирование: Исследование поддержано грантом РНФ «Сравнительное изучение роли иммуновоспаления и нейропротекции в патогенезе и клинике аффективных расстройств и алкогольной зависимости» (№ 23-15-00338).

Association of a polymorphic variant of *IL6* gene with the severity of depressive symptoms

Vyalova N.*, Mikhailitskaya E., Paderina D., Pozhidaev I., Roschina O.

Mental Health Research Institute, Tomsk National Research Medical Center, RAS, Tomsk, Russia

* Natarakitina@yandex.ru

Key words: depression; interleukin 6; gene polymorphism; severity of the disease

Motivation and Aim: Mood disorders are a heterogeneous group of diseases. Their etiology, pathophysiological mechanisms and response to antidepressant therapy are still poorly understood. The cytokine hypothesis of depression proposes that proinflammatory cytokines are key factors mediating neuroendocrine and neurochemical changes in this disease [1]. Increased levels of pro-inflammatory cytokines due to prolonged stress lead to the formation of chronic neuroinflammation, which contributes to the development of depression. In depression, the expression level of pro-inflammatory genes increases [2]. Genes encoding cytokines are highly polymorphic. Polymorphisms in the promoter region of cytokine genes can lead to interindividual variability in gene transcription and expression [3, 4], thereby influencing the pathogenesis of mental disorders, their prognosis, and response to pharmacotherapy. The purpose of our study was to search for associations of the rs2069840 polymorphic variant of *IL6* gene with depressive disorders and the severity of depressive symptoms assessed during therapy.

Methods and Algorithms: We examined 235 patients (187 women and 48 men) with affective disorders (ICD-10: F31, F32, F33) who were treated at the clinic of Mental Health Research Institute of Tomsk National Research Medical Center. The average age

of patients was 44 [29; 54] years. The study was conducted in accordance with the ethical principles of human research according to the protocol approved by the local ethics committee of Mental Health Research Institute of Tomsk National Research Medical Center. The severity of depressive symptoms, as well as the severity of typical and atypical depressive symptoms, was assessed using the SIGH-SAD scale, which includes 17 items of the Hamilton Depression Inventory and 7 items assessing atypical depressive symptoms before the start and on days 14 and 28 of treatment. As a control group, 190 mentally and somatically healthy individuals (96 women and 94 men) aged 39 [29.5; 51.0] years.

Genotyping of the polymorphic variant rs2069840 of *IL6* gene was carried out by real-time PCR on an Applied Biosystems™ QuantStudio™ 5 Real-Time PCR System (Applied Biosystems, USA) using BioMaster UDG HS-qPCR Lo-ROX kits (2x) (Biolabmix, Russia). The study was carried out on the basis of Medical Genomics Shared Use Center of Tomsk National Research Medical Center. Association analysis was carried out using the chi-square test and a significance level of less than 0.05. The distribution of genotype frequencies was preliminarily checked for compliance with the Hardy–Weinberg law. To conduct a comparative analysis of clinical data, the Mann–Whitney test was used.

Results: There were no differences in the frequencies of alleles and genotypes of rs2069840 of *IL6* gene between the groups of patients with affective disorders and healthy individuals ($p > 0.05$). In group of patients with affective disorders, the rs2069840 polymorphic variant of *IL6* gene is associated with greater severity of depression, assessed by the SIGH-SAD scale on the 28th day of therapy, for typical depressive symptoms, as well as for the sum of typical and atypical depressive symptoms. Carriers of GG genotype on the 28th day of antidepressant therapy had a significantly higher average total score for typical depressive symptoms than carriers of CC and CG genotypes (6 [3.25; 10], 4 [2; 6] and 4 [1.75 ; 7], respectively, $\chi^2 = 6.788$, $p = 0.034$) and a higher overall average total score (10.5 [7; 12], 6 [3; 8] and 6 [3; 10], respectively, $\chi^2 = 10.856$, $p = 0.004$).

Conclusion: The study revealed that carriers of GG genotype rs2069840 polymorphic variant of *IL6* gene on the 28th day of antidepressant therapy had a greater severity of typical and atypical depressive symptoms.

Funding: The study is supported by the Russian Science Foundation “Comparative study of the role of immunoinflammation and neuroprotection in the pathogenesis and clinic of affective disorders and alcohol addiction” (No. 23-15-00338).

Список литературы/References

1. Köhler C.A. et al. Peripheral cytokine and chemokine alterations in depression: A meta-analysis of 82 studies. *Acta Psychiatr Scand.* 2017;135:373-387
2. Mikhailitskaya E.V. et al. Association of single nucleotide polymorphisms of cytokine genes with depression, schizophrenia and bipolar disorder. *Genes.* 2023;14:1460
3. Martin C. et al. The inflammatory cytokines: molecular biomarkers for major depressive disorder? *Biomark Med.* 2015;9:169-180
4. Gao S.-P. et al. Interleukin-6 genotypes and serum levels in chinese hui population. *Int J Clin Exp Med.* 2014;7:2851-2857