

**ПОЛИМОРФНЫЕ ВАРИАНТЫ ГЕНОВ ПРОВОСПАЛИТЕЛЬНЫХ
ЦИТОКИНОВ ПРИ АФФЕКТИВНЫХ РАССТРОЙСТВАХ И В СЛУЧАЕ
ИХ КОМОРБИДНОСТИ С АЛКОГОЛЬНОЙ ЗАВИСИМОСТЬЮ**

Левчук Л. А.¹,
Вялова Н. М.¹,
Михалицкая Е. В.¹,
Падерина Д. З.¹,
Рощина О. В.¹,
Симуткин Г. Г.¹,
Бохан Н. А.^{1,2},
Иванова С. А.^{1,2}

¹ Научно-исследовательский институт психического здоровья, Томский национальный исследовательский медицинский центр Российской академии наук, Томск, Россия.

² Федеральное государственное бюджетное образовательное учреждение высшего образования «Сибирский государственный медицинский университет» Министерства здравоохранения Российской Федерации, Томск, Россия.

**POLYMORPHIC VARIANTS OF GENES OF PROINFLAMMATORY
CYTOKINES IN AFFECTIVE DISORDERS AND IN THE CASE OF THEIR
COMORBIDITY WITH ALCOHOL DEPENDENCE**

Levchuk L. A.^a,
Vyalova N. M.^a,
Mikhalitskaya E. V.^a,
Paderina D. Z.^a,
Roschina O. V.^a,
Simutkin G. G.^a,
Bokhan N. A.^{a, b},
Ivanova S. A.^{a, b}

^a Mental Health Research Institute, Tomsk National Research Medical Center of the Russian Academy of Sciences, Tomsk, Russia.

^b Psychiatry, Addictology and Psychotherapy Department, Siberian State Medical University, Tomsk, Russia.

Резюме

Аффективные расстройства и алкогольная зависимость являются одними из наиболее часто встречающихся расстройств, как в общей популяции, так и в общемедицинской практике. Клинические проявления при коморбидности аффективных и аддиктивных расстройств отличаются полиморфизмом, большей степенью выраженности и обусловлены сложными биологическими механизмами, связанными с дисрегуляцией различных нейромедиаторных систем. Роль иммунновоспаления в развитии аффективных расстройств и алкогольной зависимости является широко признанным, в то время как участие цитокинов в патофизиологии коморбидности аффективных и аддиктивных расстройств недостаточно изучено. В связи с чем целью настоящего исследования явилось изучение полиморфных вариантов генов провоспалительных цитокинов интерлейкина-6 IL6 и гена фактора некроза опухоли α TNFA у пациентов с аффективным расстройством и коморбидным течением аффективного расстройства и алкогольной зависимости. Материалы и методы. В исследование включено 239 пациентов с текущим депрессивным эпизодом в рамках биполярного аффективного расстройства, единственного депрессивного эпизода, рекуррентного депрессивного расстройства и с дистимией (F31, F32, F33, F34.1, МКБ-10; группа F3), 69 пациентов с коморбидным течением алкогольной зависимости (F10, МКБ-10) и аффективного расстройства (группа F3+F10). В группу контроля вошли 205 психически и соматически здоровых лиц. Оценку тяжести заболевания и психического состояния пациента проводили в динамике терапии с использованием шкал SIGH-SAD, SHAPS и SASS. Генотипирование образцов ДНК пациентов и здоровых лиц по полиморфным вариантам генов маркеров иммунновоспаления IL6 (rs2069840) и TNFA (rs361525, rs1799964) проводили методом ПЦР в реальном времени (Real-time PCR) на амплификаторе QuantStudio™ 5 Real-Time PCR System (Applied Biosystems, США) с использованием наборов БиоМастер UDG HS-qPCR Lo-ROX (2x) (Биолабмикс, Россия) и праймеров компании ДНК-синтез (Россия). Результаты. Анализ полиморфных вариантов гена интерлейкина-6 IL6 (rs2069840) и гена фактора некроза опухоли α TNFA (rs361525, rs1799964) свидетельствует о вкладе аллеля Т полиморфного варианта rs1799964 гена TNFA в развитие алкогольной зависимости и ассоциации полиморфизма rs2069840 гена IL6 с клинической выраженностью симптомов депрессивных расстройств. Полученные нами результаты подтверждают гипотезу об участии генетически обусловленных изменений в регуляции цитокинов в патогенезе аффективных расстройств.

Ключевые слова: Депрессивные расстройства, алкогольная зависимость, полиморфизм генов, цитокины, интерлейкин-6, фактор некроза опухоли α .

Abstract

Affective disorders and alcohol dependence are among the most frequent disorders in the general population and in general medical practice. Clinical manifestations in comorbidity of affective and addictive disorders are characterized by polymorphism and a major degree of severity. They are due to complex biological mechanisms associated with dysregulation of various neuromediator systems. The role of immunoinflammation in the development of affective disorders and alcohol dependence is recognized widely, while the participation of cytokines in the pathophysiology of these disorders is still not extensively studied. The objective of the present study was to investigate polymorphic variants of genes of proinflammatory cytokines of interleukin-6 (IL6) and the gene of tumor necrosis factor α (TNFA) in patients with affective disorder and a comorbid course of affective disorder and alcohol dependence. Materials and Methods. The study included 239 patients with current depressive episode within bipolar disorder, single depressive episode, recurrent depressive disorder and with dysthymia (F31, F32, F33, F34.1, ICD-10; group F3), 69 patients with comorbid course of alcohol dependence (F10, ICD-10) and affective disorder (group F3+F10) and 205 mentally healthy individuals. The assessment of the severity of the condition and mental state of a patient was conducted in the dynamic of the therapy using the SIGH-SAD, SHAPS and SASS scales. Genotyping of DNA samples on the polymorphic variants of genes markers of the immunoinflammation IL6 (rs2069840) and TNFA (rs361525, rs1799964) was conducted using the Real-time PCR method on the amplifier QuantStudio™ 5 Real-Time PCR System (Applied Biosystems, USA) with use of kits Biomaster UDG HS-qPCR Lo-ROX (2x) (Biolabmix, Russia) and primers of the company DNA-synthesis (Russia). Results. The analysis of polymorphic variants of gene IL6 (rs2069840) and gene TNFA (rs361525, rs1799964) is evidence of the contribution of the allele T of polymorphic variant rs1799964 of the gene of TNFA into the development of alcohol dependence and the association of polymorphism rs2069840 of gene of IL6 with clinical degree of symptoms of depressive disorders. Our findings confirm the hypothesis about the participation of genetically caused alterations in the regulation of cytokines in the pathogenesis of affective disorders.

Keywords: Depressive disorders, alcohol use disorders, polymorphic variants of genes, cytokines, interleukin-6, tumour necrosis factor α .

1 Введение

Аффективные расстройства и алкогольная зависимость являются одними из наиболее часто встречающихся расстройств, как в общей популяции, так и в общемедицинской практике. Актуальность и масштаб проблемы связаны с социальной значимостью этих расстройств, высокой их распространенностью, медицинским и экономическим бременем. Сопряженность двух одновременно существующих заболеваний влияет на клиническую картину каждого из них, обуславливая значительные дифференциально-диагностические затруднения. Клинические проявления при коморбидности аффективных и аддиктивных расстройств отличаются полиморфизмом, большей степенью выраженности и обусловлены сложными биологическими механизмами, связанными с дисрегуляцией различных нейромедиаторных систем.

Рассматривая психические расстройства в контексте биопсихосоциальной модели, можно выделить ряд общих факторов в патогенезе указанных расстройств [2, 3, 4]. Согласно гипотезе нейроиммуновоспаления, провоспалительные цитокины, действующие как нейромодуляторы, выступают ключевыми факторами, опосредующими поведенческие, нейроэндокринные и нейрохимические изменения при аффективных и аддиктивных расстройствах [1, 8, 17, 20, 24, 31, 34]. Показано повышение уровня провоспалительных цитокинов на фоне снижения противовоспалительных цитокинов в спинномозговой жидкости, сыворотке и плазме крови пациентов с аффективными расстройствами [11, 15, 18]. Острое и умеренное употребление алкоголя сопровождается подавлением воспалительных реакций, а хроническое употребление алкоголя в больших количествах усиливает воспаление [6, 33]. Участие иммуновоспаления в развитии аффективных расстройств и алкогольной зависимости является широко признанным, в то время как участие цитокинов в патофизиологии коморбидности аффективных и аддиктивных расстройств недостаточно изучено. В связи с чем целью настоящего исследования явилось изучение полиморфных вариантов генов провоспалительных цитокинов интерлейкина-6 *IL6* и гена фактора некроза опухоли α *TNFA* у пациентов с аффективным расстройством и коморбидным течением аффективного расстройства и алкогольной зависимости.

2 Материалы и методы

Исследование выполнено в соответствии с Хельсинкской декларацией ВМА 2000 г. и одобрено Локальным этическим комитетом НИИ психического здоровья Томского НИМЦ (протокол №164 от 16.06.2023, дело №164/2.2023).

В исследование включено 308 пациентов с аффективными расстройствами, проходивших лечение в клинике НИИ психического здоровья Томского НИМЦ. Из них 239 пациентов с текущим депрессивным эпизодом в рамках биполярного аффективного расстройства, единственного депрессивного эпизода, рекуррентного депрессивного расстройства и с дистимией (F31, F32, F33, F34.1, МКБ-10; группа F3) и 69 пациентов с коморбидным течением

алкогольной зависимости (F10, МКБ-10) и аффективного расстройства (группа F3+F10). В группу контроля вошли 205 психически и соматически здоровых лиц.

Основными критериями включения для пациентов явились: наличие установленного диагноза аффективного расстройства по МКБ-10, возраст 18-60 лет, наличие письменного информированного согласия, принадлежность к европеоидной расе. Критериями исключения – возраст старше 60 лет, наличие алкогольных психозов, органической, неврологической и тяжелой соматической патологии, приводящей к органной недостаточности. Критериями включения для контрольной группы явились: возраст 18-60 лет, наличие письменного информированного согласия. Критериями исключения – возраст старше 60 лет, наличие психических расстройств и соматической патологии в стадии обострения.

Оценку тяжести заболевания и психического состояния пациента проводили в динамике терапии: при поступлении пациентов в стационар и на 28-й день терапии. Для объективной количественной оценки выраженности типичных и атипичных симптомов депрессии, динамики состояния на фоне проводимой терапии применяли шкалу SIGH-SAD [35]. Степень выраженности ангедонии изучали по шкале-самоопроснику SHAPS [30]. Шкалу самооценки социальной адаптации SASS использовали для оценки субъективного мнения пациента о разнообразных сферах социального функционирования.

У всех обследуемых лиц брали кровь из локтевой вены в период с 8.00 до 9.00 натошак в пробирки типа Vacuette с антикоагулянтом КЗЭДТА. Выделение геномной ДНК осуществляли с использованием фенол-хлороформного метода. Генотипирование образцов ДНК пациентов и психически и соматически здоровых лиц по полиморфным вариантам генов маркеров иммунновоспаления *IL6* (rs2069840) и *TNFA* (rs361525, rs1799964) проводили методом ПЦР в реальном времени (Real-time PCR) на амплификаторе QuantStudio™ 5 Real-Time PCR System (Applied Biosystems, США) с использованием наборов БиоМастер UDG HS-qPCR Lo-ROX (2x) (Биолабмикс, Россия) и праймеров компании ДНК-синтез (Россия). Лабораторное исследование проводилось на базе ЦКП Томского НИМЦ «Медицинская геномика».

Статистическую обработку результатов осуществляли с помощью программы Statistica 12. Распределение частот генотипов по полиморфным вариантам исследуемых генов проверяли на соответствие равновесию Харди-Вайнберга с помощью критерия хи-квадрат Пирсона. Сравнение частот генотипов в исследуемых группах проводили по критерию хи-квадрат Пирсона. В случае, когда частоты одного из наблюдаемых генотипов были менее 5, вместо критерия хи-квадрат использовался точный критерий Фишера. Различия считались статистически значимыми при уровне значимости $p < 0,05$. Оценка ассоциации генотипов и аллелей исследуемых полиморфных вариантов генов с патологическим фенотипом осуществлялась с помощью показателя отношения шансов (odds ratio, OR) с 95% доверительным интервалом для отношения шансов (95% CI). Проверку нормальности распределения количественных

показателей проводили с использованием критерия Колмогорова-Смирнова. Для независимых выборок, при распределении отличающемся от нормального, статистически значимые различия определяли по критерию Манна-Уитни с вычислением медианы и квартилей. Для оценки динамики клинических показателей на фоне терапии был использован критерий Уилкоксона для зависимых выборок.

3 Результаты и обсуждение

Несмотря на относительно более молодой возраст выборки пациентов с «чистыми» аффективными расстройствами и меньшую длительность текущего эпизода аффективного расстройства в группе F3 ($p < 0,05$), давность заболевания в исследуемых группах была сопоставима ($p > 0,05$) (табл. 1). Оценка тяжести текущего депрессивного эпизода показала преобладание умеренной степени тяжести депрессивного эпизода в группе пациентов с аффективными расстройствами, в то время как в группе пациентов с коморбидным течением расстройств легкая и умеренная степени тяжести текущего депрессивного эпизода были представлены в равной степени ($p < 0,001$).

На момент поступления в стационар выраженность депрессивной симптоматики, определяемая общей суммой баллов по шкале SIGH-SAD, составляла 29 (22; 35) баллов, однако, пациенты из группы F3 отличались большей тяжестью депрессивной симптоматики ($p = 0,006$), которая проявлялась большей интенсивностью атипичных депрессивных симптомов (6 (4; 9) и 5 (2,25; 6), $p < 0,0001$) (табл. 2). В процессе терапии наблюдали значимое снижение тяжести депрессивной симптоматики в обеих группах пациентов ($p < 0,001$), но тем не менее тенденция в разнице баллов атипичной депрессивной симптоматики и суммарных баллов по шкале SIGH-SAD через 4 недели терапии сохраняется (6 (3; 10) в группе F3 и 4 (1; 8,75) в группе F3+F10, $p = 0,003$).

Анализ динамики выраженности ангедонии по шкале SHAPS (табл. 3), оценивающей способность обследуемого получать удовольствие от деятельности, приятной большинству людей, независимо от половозрастных характеристик, социального и культурного уровня, показал отсутствие статистически значимых межгрупповых различий ($p = 0,091$). Для обеих групп пациентов характерно снижение среднего суммарного балла в процессе терапии ($p < 0,001$).

Оценка пациентами степени выраженности нарушения социальной адаптации по шкале SASS при поступлении в стационар продемонстрировала субъективно лучшую адаптацию в группе F3+F10 ($p = 0,006$). Пациенты группы F3 сообщали о значительно сниженной способности к получению удовольствия от ранее приятной деятельности и тяготились нарушением уровня своей адаптации в социуме. Показатель социальной адаптации в каждой группе улучшился на фоне лечения ($p < 0,001$), но максимальный прирост медианного значения отмечался в группе F3, что, вероятно, свидетельствует о лучшем ответе на проводимую антидепрессивную терапию пациентов данной группы.

Анализ полиморфных вариантов гена *IL6* (rs2069840) и *TNFA* (rs361525, rs1799964) показал, что наблюдаемое распределение генотипов изучаемых

133 генов соответствует ожидаемому при равновесии Харди-Вайнберга. Сравнение
134 частот распределения генотипов и аллелей полиморфных вариантов генов *IL6*
135 (*rs2069840*) и *TNFA* (*rs361525*) в группах пациентов с аффективными
136 расстройствами и коморбидным течением аффективного расстройства и
137 алкогольной зависимости и психически здоровых лиц не выявило статически
138 значимых различий ($p > 0,05$) (табл. 4-6). Анализ распределения частот
139 генотипов и аллелей полиморфного варианта *rs1799964* показал ассоциацию
140 аллеля Т гена *TNFA* с коморбидным течением аффективного расстройства и
141 алкогольной зависимости. Частота аллеля Т в группе пациентов с коморбидным
142 течением аффективного расстройства и алкогольной зависимости значимо
143 выше, чем в группе контроля ($p = 0,034$) и группе пациентов с «чистыми»
144 аффективными расстройствами ($p = 0,052$). Таким образом, носительство аллеля
145 Т полиморфного варианта *rs1799964* может повышать риск развития
146 коморбидного течения аффективного расстройства и алкогольной зависимости
147 ($OR\ 1,80$; 95% CI: 1,04 – 3,12).

148 При проведении сравнительного анализа изучаемых полиморфных
149 вариантов в группах обследованных пациентов в зависимости от основных
150 клинических характеристик были получены следующие данные. У пациентов с
151 аффективными расстройствами показана ассоциация гомозиготного генотипа
152 по минорному аллелю G гена *IL6* *rs2069840* с большей тяжестью депрессии,
153 оцененной по шкале SIGH-SAD на 28-й день терапии (для типичных
154 депрессивных симптомов $\chi^2 = 6,431$; $p = 0,040$; для суммы типичных и атипичных
155 депрессивных симптомов $\chi^2 = 10,303$; $p = 0,006$), а также с большим значением
156 суммарного балла по шкале SASS до начала терапии ($\chi^2 = 8,020$; $p = 0,018$).

157 В группе пациентов с коморбидным течением аффективного
158 расстройства и алкогольной зависимости мажорный генотип CC гена *IL6*
159 ассоциирован с меньшим баллом по опроснику SHAPS до начала терапии
160 ($\chi^2 = 9,651$; $p = 0,008$), а также через 4 недели терапии ($\chi^2 = 9,368$; $p = 0,009$).
161 Носители гомозиготного генотипа GG гена *IL6* с коморбидным течением
162 расстройств отличаются меньшими баллами по опроснику SASS до начала
163 терапии ($\chi^2 = 6,910$; $p = 0,032$), а также через 28 дней терапии ($\chi^2 = 7,426$; $p = 0,024$).

164 Таким образом, полученные нами результаты свидетельствуют о вкладе
165 аллеля Т полиморфного варианта *rs1799964* гена *TNFA* в развитие
166 коморбидного течения аффективного расстройства и алкогольной зависимости
167 и ассоциации полиморфизма *rs2069840* гена *IL6* с клинической выраженностью
168 симптомов аффективных расстройств. Полученные нами результаты
169 согласуются с данными современной литературы. Классическая точка зрения
170 на патогенез аффективных и аддиктивных расстройств предполагает участие
171 так называемых эндогенных факторов в их формировании.

172 В течение трех десятилетий до настоящего времени многочисленными
173 исследованиями констатируются факты наличия иммуновоспаления как при
174 аффективных, так и при аддиктивных расстройствах [11, 17, 20, 22, 23, 33, 34].
175 Современные исследования свидетельствуют о связи генетической уязвимости
176 с активацией иммунной системы при психических расстройствах [5, 12].

Результаты полногеномного поиска ассоциаций (GWAS) указывают на причинно-следственную связь между воспалением и риском психических расстройств, включая биполярное аффективное расстройство, шизофрению и депрессивное расстройство [9]. Однако наиболее реплицированные и значимые генетические варианты цитокинов включают полиморфизмы в генах *IL1B*, *IL6*, *IL10*, *IL18* и *TNFA* [7, 13, 21, 25, 28, 29].

В настоящей работе представлено исследование полиморфизма rs2069840, расположенного в интронной области гена *IL6*, и полиморфных вариантов rs361525 и rs1799964, расположенных в промоторной области гена *TNFA*, и имеющих потенциальный сайт связывания транскрипции. Провоспалительный цитокин IL-6 считается биомаркером депрессивных расстройств, его повышенные уровни в сыворотке и плазме крови пациентов с депрессией подтверждены рядом исследований [19, 23, 36]. В многофакторном менделевском рандомизированном исследовании показана связь генетически предсказанного IL-6 с большой депрессией (OR = 1,08; 95% ДИ, 1,03–1,12) [26]. Показана связь полиморфизма rs2069840 гена *IL6* с периферическим уровнем IL-6 ($p=0,049$) [32]. Данные метаанализа D.R. Goldsmith с соавторами [14] свидетельствуют о значительном повышении уровней цитокинов IL-6 и TNF α во время острых эпизодов шизофрении, большого депрессивного расстройства и биполярного аффективного расстройства и снижении уровня IL-6 в процессе терапии шизофрении и большого депрессивного расстройства. Повышенные уровни TNF α , вероятно, могут быть обусловлены наличием специфических полиморфных вариантов гена *TNFA* [16]. Исследование принадлежности к субсиндромальной или устойчивой депрессии среди женщин с раком молочной железы показало, что гомозиготы по редкому аллелю C rs1799964 гена *TNFA* имеют повышенные шансы к устойчивой депрессии, в то время как гомозиготы по редкому аллелю G rs2069840 гена *IL6* среди пациентов с раком молочной железы имеют повышенные шансы субсиндромальной депрессии [27]. В исследовании K. Bialek et al. [7] у пациентов с депрессивными расстройствами показана ассоциация между аллелем T и генотипом TT полиморфного варианта rs1799964 гена *TNFA* и низкой эффективностью фармакотерапии и аллелем C и генотипом CT с хорошим ответом на терапию антидепрессантами. Известно, что аллель rs1799964*T связан с более высокой экспрессией TNF α , который имеет провоспалительный эффект и может влиять на механизм действия антидепрессантов. А генотип CT и аллель C rs1799964 связаны со снижением уровня TNF α в сыворотке и, таким образом, со снижением воспаления, что может действовать синергически с противовоспалительным механизмом действия антидепрессантов [101].

4 Заключение

Цитокины, являясь ключевыми регуляторами иммунных/воспалительных реакций, влияют на дофаминергическую, норадренергическую и серотонинергическую нейротрансмиссию. Изменение нейротрансмиссии может быть опосредовано нарушением равновесия иммуннорегуляторных Th1/Th2 цитокинов. Реакция иммунной системы

человека, включающая систему цитокинов, имеет тенденцию различаться в зависимости от генетического фона, а также от типа иммуногена. Генетические особенности обеспечивают субстрат для нарушений нейронных функций, опосредованных влиянием факторов окружающей среды. Функциональные полиморфизмы в генах цитокинов могут приводить к дисбалансу в продукции про- и противовоспалительных цитокинов в зависимости от экологических, социокультурных и этнических факторов. Наличие аллелей с высокой продукцией провоспалительных цитокинов и воздействующего экзогенного фактора может привести к развитию и прогрессированию заболевания даже при слабом воздействии стрессора.

Полученные нами результаты подтверждают гипотезу об участии генетически обусловленных изменений в регуляции цитокинов в патогенезе психических расстройств. С учетом воздействия молекулярного гетерозиса на развитие психических расстройств, который может влиять как на транскрипционном, так и на трансляционном уровне, понимание экзогенных факторов, влияющих на экспрессию генов провоспалительных цитокинов, и изучение полиморфных вариантов генов провоспалительных цитокинов является перспективным в анализе фенотипической вариации психических расстройств и терапевтического ответа на психофармакотерапию.

(Исследование выполнено за счет гранта Российского научного фонда № 23-15-00338, <https://rscf.ru/project/23-15-00338/>)

ТАБЛИЦЫ

Таблица 1. Социодемографические и клинические характеристики групп F3 и F3+F10.

Table 1. Sociodemographic and clinical characteristics of F3 and F3+F10 groups.

Наименование показателя Name of the indicator	Группа F3/ Group F3 (n=239)	Группа F3+F10/ Group F3+F10 (n=69)	р, статистический критерий р, statistical criterion
Возраст Age	43 (28; 54)	46,5 (39; 52,75)	0,022 , Манна-Уитни/ Mann-Whitney
Пол Gender	♀ – 75,6% ♂ – 23,4%	♀ – 35,3% ♂ – 64,7%	$\chi^2=41,1$; p<0,001
Диагноз МКБ-10 Diagnosis, ICD-10	F31 – 34% F32 – 30,7% F33 – 24,8% F34.1 – 10,5%	F31 – 17,2% F32 – 25% F33 – 29,7% F34.1 – 28,1%	$\chi^2=16,7$; p<0,001
Степень тяжести текущего ДЭ: F31 Severity of current DE: F31	F31.3 – 46,9% F31.4 – 6,2% F31.6 – 46,9%	F31.3 – 54,5% F31.4 – 9,1% F31.6 – 27,3%	p=0,037 , критерий Фишера/ Fisher criterion
Степень тяжести текущего ДЭ: F32 Severity of current DE: F32	F32.0 – 5,5% F32.1 – 84,9% F32.2 – 9,6%	F32.0 – 47,1% F32.1 – 52,9%	$\chi^2=20,6$; p<0,001
Степень тяжести текущего ДЭ: F33 Severity of current DE: F33	F33.0 – 3,4% F33.1 – 86,5% F33.2 – 10,1%	F33.0 – 26,3% F33.1 – 63,2% F33.4 – 10,5%	$\chi^2=9,4$; p=0,009

Давность заболевания АР (лет) Duration of AR disease (years)	5 (2; 9,5)	5 (1; 12,75)	0,662, Манна- Уитни/ Whitney Mann-
Длительность текущего эпизода АР (мес.) Duration of current AR episode (months)	4 (3; 11,5)	6 (3; 14)	0,045, Манна- Уитни/ Whitney Mann-

Примечание: ДЭ - депрессивный эпизод; АР - аффективное расстройство.

Note: DE - major depressive episode; AR - affective disorder.

Таблица 2. Динамика депрессивной симптоматики по шкале SIGH-SAD в группах пациентов (Me (25%Q–75%Q)).

Table 2. Dynamics of depressive symptoms according to the SIGH-SAD scale in patient groups (Me (25%Q–75%Q)).

Психометрический инструмент Psychometric instrument		Группа F3/ Group F3 (n=239)	Группа F3+F10/ Group F3+F10 (n=69)	р, Манна-Уитни/ Mann-Whitney
До начала терапии Before therapy	Типичные депрессивные симптомы Typical depressive symptoms	21 (16; 26)	20 (17; 24)	0,280
	Атипичные депрессивные симптомы Atypical depressive symptoms	6 (4; 9)	5 (2,25; 6)	<0,001
	Сумма баллов Score	29 (22; 35)	25 (21,25; 30)	0,006
Через 28 дней терапии After 28 days of therapy	Типичные депрессивные симптомы Typical depressive symptoms	4 (2; 7)	3,5 (1; 7)	0,112
	Атипичные депрессивные симптомы Atypical depressive symptoms	2 (0,5; 3)	1 (0; 1,25)	<0,001

	Сумма баллов Score	6 (3; 10)	4 (1; 8,75)	0,003
--	--------------------------	-----------	-------------	--------------

Примечание: – $p < 0,001$ для всех межгрупповых значений, критерий Уилкоксона.

Note: $p < 0.001$ for all intergroup values, Wilcoxon test.

Таблица 3. Клинико-психопатологические, психометрические и клинико-динамические характеристики пациентов (Me (25%Q–75%Q)).

Table 3. Clinical-psychopathological, psychometric and clinical-dynamic characteristics of patients (Me (25%Q–75%Q)).

Психометрический инструмент Psychometric instrument		Группа F3/ F3 (n=239)	Группа Group (n=69)	F3+F10/ F3+F10	p, Манна- Уитни/ Mann- Whitney
SHAPS	До начала терапии Before therapy	4 (1; 9)	2 (0; 5,75)		0,091
	Через 28 дней терапии After 28 days of therapy	1 (0; 3)	0,5 (0; 3)		0,672
	p, Уилкоксона / Wilcoxon test.	<0,001	<0,001		—
SASS	До начала терапии Before therapy	31 (25; 37)	34 (29; 38,5)		0,006
	Через 28 дней терапии After 28 days of therapy	36 (31; 42)	36 (33; 41)		0,590
	p, Уилкоксона/ Wilcoxon test	<0,001	<0,001		—

Таблица 4. Сравнение частот встречаемости генотипов и аллелей полиморфных вариантов генов маркеров иммунновоспаления между группой контроля и группой F3.

Table 4. Comparison of the incidence rates of genotypes and alleles of polymorphic variants of genes of immune inflammation markers between the control group and the F3 group.

SNP	Генотипы/ аллели Genotypes/ alleles	Группа контроля / Control group	Группа F3/ Group F3	OR [95% CI]	χ^2	p
rs2069840 <i>IL6</i>	C/C	100 (49%)	119 (50%)	1,04 [0,72 - 1,51]	1,465	0,481
	G/C	87 (42,6%)	92 (38,7%)	0,85 [0,58 - 1,24]		
	G/G	17 (8,3%)	27 (11,3%)	1,41 [0,74 - 2,66]		
	C	0,703	0,693	0,95 [0,71 - 1,27]	0,107	0,743
	G	0,297	0,307	1,05 [0,79 - 1,4]		
rs361525 <i>TNFA</i>	G/G	179 (88,6%)	216 (90,4%)	1,21 [0,66 - 2,22]	-	0,834
	A/G	22 (10,9%)	22 (9,2%)	0,83 [0,44 - 1,55]		
	A/A	1 (0,5%)	1 (0,4%)	0,84 [0,05 - 13,59]		
	G	0,941	0,950	1,19 [0,67 - 2,14]	0,36	0,549
	A	0,059	0,050	0,84 [0,47 - 1,5]		
rs1799964 <i>TNFA</i>	T/T	121 (60,2%)	145 (62,2%)	1,09 [0,74 - 1,6]	0,25	0,882
	T/C	71 (35,3%)	77 (33%)	0,91 [0,6 - 1,35]		

	C/C	9 (4,5%)	11 (4,7%)	1,06 [0,43 - 2,6]		
	T	0,779	0,788	1,05 [0,76 - 1,46]	0,102	0,750
	C	0,221	0,212	0,95 [0,69 - 1,31]		

Таблица 5. Сравнение частот встречаемости генотипов и аллелей полиморфных вариантов генов маркеров иммунновоспаления между группой контроля и группой F3+F10.

Table 5. Comparison of the incidence rates of genotypes and alleles of polymorphic variants of genes of immune inflammation markers between the control group and the F3+F10 group.

SNP	Генотипы/ аллели Genotype s/ alleles	Группа контроля/ Control group	Группа F3+F10/ Group F3+F10	OR [95% CI]	χ^2	p
rs2069840 <i>IL6</i>	C/C	100 (49%)	32 (46,4%)	0,9 [0,52 - 1,55]	0,27	0,874
	G/C	87 (42,6%)	30 (43,5%)	1,03 [0,6 - 1,79]		
	G/G	17 (8,3%)	7 (10,1%)	1,24 [0,49 - 3,13]		
	C	0,703	0,681	0,90 [0,59 - 1,37]	0,243	0,622
	G	0,297	0,319	1,11 [0,73 - 1,68]		
rs361525 <i>TNFA</i>	G/G	179 (88,6%)	64 (94,1%)	-	-	-
	A/G	22 (10,9%)	4 (5,9%)	-		
	A/A	1 (0,5%)	0 (0%)	-		
	G	0,941	0,971	2,08 [0,71 - 6,12]	1,862	0,172
	A	0,059	0,029	0,48 [0,16 - 1,41]		

rs1799964 <i>TNFA</i>	T/T	121 (60,2%)	49 (74,2%)	1,91 [1,03 - 3,54]	-	0,087
	T/C	71 (35,3%)	16 (24,2%)	0,59 [0,31 - 1,1]		
	C/C	9 (4,5%)	1 (1,5%)	0,33 [0,04 - 2,64]		
	T	0,779	0,864	1,80 [1,04 - 3,12]	4,484	0,034
	C	0,221	0,136	0,56 0,32 - 0,96]		

Таблица 6. Сравнение частот встречаемости генотипов и аллелей полиморфных вариантов генов маркеров иммунновоспаления между группой F3 и группой F10+F3.

Table 6. Comparison of the incidence rates of genotypes and alleles of polymorphic variants of genes of immune inflammation markers between the F3 group and the F10+F3 group.

SNP	Генотипы/ аллели Genotype s/ alleles	Группа F3+F10/ Group F3+F10	Группа F3/ Group F3	OR [95% CI]	χ^2	p
rs2069840 <i>IL6</i>	C/C	32 (46,4%)	119 (50%)	1,16 [0,68 - 1,98]	0,522	0,77
	G/C	30 (43,5%)	92 (38,7%)	0,82 [0,48 - 1,41]		
	G/G	7 (10,1%)	27 (11,3%)	1,13 [0,47 - 2,73]		
	C	0,681	0,693	1,06 [0,7 - 1,59]	0,074	0,786
	G	0,319	0,307	0,95 [0,63 - 1,42]		
rs361525 <i>TNFA</i>	G/G	64 (94,1%)	216 (90,4%)	-	-	-
	A/G	4 (5,9%)	22 (9,2%)	-		
	A/A	0 (0%)	1 (0,4%)	-		
	G	0,971	0,950	0,57 [0,2 - 1,68]	1,052	0,305
	A	0,029	0,050	1,74 [0,59 - 5,12]		
rs1799964 <i>TNFA</i>	T/T	49 (74,2%)	145 (62,2%)	0,57 [0,31 - 1,05]	-	0,129
	T/C	16 (24,2%)	77 (33%)	1,54 [0,83 - 2,88]		
	C/C	1 (1,5%)	11 (4,7%)	3,22 [0,41 - 25,41]		

	T	0,864	0,788	0,59 [0,34 - 1,01]	3,784	0,052
	C	0,136	0,212	1,71 [0,99 - 2,94]		

ТИТУЛЬНЫЙ ЛИСТ_МЕТАДААННЫЕ

Блок 1. Информация об авторе ответственном за переписку

Левчук Людмила Александровна, кандидат биологических наук, ученый секретарь, старший научный сотрудник лаборатории молекулярной генетики и биохимии НИИ психического здоровья, Томский национальный исследовательский медицинский центр Российской академии наук;

адрес: 634014, г. Томск, ул. Алеутская, 4;

телефон: 8(382-2)72-31-98;

e-mail: levchukniipz@mail.ru

Levchuk Lyudmila A., PhD, Scientific Secretary, Senior Researcher of the Laboratory of Molecular Genetics and Biochemistry, Research Institute of Mental Health, Tomsk National Research Medical Center, Russian Academy of Sciences;

address: 634014, Tomsk, Aleutskaya, 4;

telephone: 8(382-2)72-31-98;

e-mail: levchukniipz@mail.ru

Блок 2. Информация об авторах

Вялова Наталья Михайловна, кандидат биологических наук, старший научный сотрудник лаборатории молекулярной генетики и биохимии НИИ психического здоровья, Томский национальный исследовательский медицинский центр Российской академии наук;

Vyalova Natalia M., PhD, Senior Researcher of the Laboratory of Molecular Genetics and Biochemistry, Research Institute of Mental Health, Tomsk National Research Medical Center, Russian Academy of Sciences;

Михалицкая Екатерина Викторовна, кандидат медицинских наук, научный сотрудник отделения аффективных состояний НИИ психического здоровья, Томский национальный исследовательский медицинский центр Российской академии наук;

Mikhalitskaya Ekaterina V., PhD, Researcher of the Department of Affective States, Research Institute of Mental Health, Tomsk National Research Medical Center, Russian Academy of Sciences;

Падерина Диана Закировна, кандидат биологических наук, научный сотрудник лаборатории молекулярной генетики и биохимии НИИ психического здоровья, Томский национальный исследовательский медицинский центр Российской академии наук;

Paderina Diana Z., PhD, Researcher of the Laboratory of Molecular Genetics and Biochemistry, Research Institute of Mental Health, Tomsk National Research Medical Center, Russian Academy of Sciences;

Рощина Ольга Вячеславовна, кандидат медицинских наук, научный сотрудник отделения аффективных состояний НИИ психического здоровья,

Томский национальный исследовательский медицинский центр Российской академии наук;

Roschina Olga V., PhD, Researcher of the Department of Affective States, Research Institute of Mental Health, Tomsk National Research Medical Center, Russian Academy of Sciences;

Симуткин Герман Геннадьевич, доктор медицинских наук, ведущий научный сотрудник отделения аффективных состояний НИИ психического здоровья, Томский национальный исследовательский медицинский центр Российской академии наук;

Simutkin German G., MD, Leading Researcher of the Department of Affective States, Research Institute of Mental Health, Tomsk National Research Medical Center, Russian Academy of Sciences;

Бохан Николай Александрович, академик РАН, профессор, доктор медицинских наук, Заслуженный деятель науки РФ, директор НИИ психического здоровья, Томский национальный исследовательский медицинский центр Российской академии наук;

Bokhan Nikolay A., Academician of the Russian Academy of Sciences, Professor, MD, Honored Scientist of the Russian Federation, Director of the Research Institute of Mental Health, Tomsk National Research Medical Center of the Russian Academy of Sciences;

Иванова Светлана Александровна, профессор, доктор медицинских наук, заместитель директора по научной работе НИИ психического здоровья, руководитель лаборатории молекулярной генетики и биохимии НИИ психического здоровья, Томский национальный исследовательский медицинский центр Российской академии наук;

Ivanova Svetlana A., Professor, MD, Deputy director for scientific work of the Research Institute of Mental Health, Head of the Laboratory of Molecular Genetics and Biochemistry, Research Institute of Mental Health, Tomsk National Research Medical Center, Russian Academy of Sciences.

Блок 3. Метаданные статьи

ПОЛИМОРФНЫЕ ВАРИАНТЫ ГЕНОВ ПРОВОСПАЛИТЕЛЬНЫХ
ЦИТОКИНОВ ПРИ АФФЕКТИВНЫХ РАССТРОЙСТВАХ И В СЛУЧАЕ ИХ
КОМОРБИДНОСТИ С АЛКОГОЛЬНОЙ ЗАВИСИМОСТЬЮ

POLYMORPHIC VARIANTS OF GENES OF PROINFLAMMATORY
CYTOKINES IN AFFECTIVE DISORDERS AND IN THE CASE OF THEIR
COMORBIDITY WITH ALCOHOL DEPENDENCE

Сокращенное название статьи для верхнего колонтитула:

ЦИТОКИНЫ ПРИ АФФЕКТИВНЫХ РАССТРОЙСТВАХ
CYTOKINES IN AFFECTIVE DISORDERS

Ключевые слова: Депрессивные расстройства, алкогольная зависимость, полиморфизм генов, цитокины, интерлейкин-6, фактор некроза опухоли α .

Keywords: Depressive disorders, alcohol use disorders, polymorphic variants of genes, cytokines, interleukin-6, tumour necrosis factor α .

Оригинальные статьи.

Количество страниц текста – 6,

Количество таблиц – 6,

Количество рисунков – 0.

03.04.2025

СПИСОК ЛИТЕРАТУРЫ

Порядк о-вый номер ссылки	Авторы, название публикации и источника, где она опубликована, выходные данные	ФИО, название публикации и источника на английском	Полный интернет-адрес (URL) цитируемой статьи
1.	Иванова С.А., Лосенков И.С., Левчук Л.А., Бойко А.С., Вялова Н.М., Симуткин Г.Г., Бохан Н.А. Депрессивные расстройства: гипотезы патогенеза и потенциальные биологические маркеры. – Новосибирск, Изд-во СО РАН, 2018. – 199 с. / ISBN 978-5-7692-1590-2	Ivanova S.A., Losenkov I.S., Levchuk L.A., Boyko A.S., Vyalova N.M., Simutkin G.G., Bokhan N.A. Depressive disorders: pathogenesis hypotheses and potential biological markers. - Novosibirsk, Publishing House of the Siberian Branch of the Russian Academy of Sciences, 2018. - 199 p. / ISBN 978-5-7692-1590-2	https://elibrary.ru/item.asp?id=41559841
2.	Миронова Н.В. Современная биопсихосоциальная модель алкоголизма // Академический журнал Западной Сибири. – 2015. – Т. 11, № 1. – С. 41–43.	Mironova N.V. Modern biopsychosocial model of alcoholism // Academic Journal of West Siberia. - 2015. - Vol. 11, No. 1. - P. 41-43.	https://elibrary.ru/item.asp?id=23885183
3.	Незнанов Н.Г., Рукавишников Г.В., Касьянов Е.Д., Филиппов Д.С., Кибитов А.О., Мазо Г.Э. Биопсихосоциальная модель в психиатрии как оптимальная парадигма для современных биомедицинских исследований // Обозрение психиатрии и медицинской психологии имени В.М.Бехтерева. 2020;(2):3-15.	Neznanov N.G., Rukavishnikov G.V., Kaysanov E.D., Philippov D.S., Kibitov A.O., Mazo G.E. Biopsychosocial model in psychiatry as an optimal paradigm for relevant biomedical research. V.M. BEKHTEREV REVIEW OF PSYCHIATRY AND MEDICAL PSYCHOLOGY. 2020;(2):3-15. (In Russ.) https://doi.org/10.31363/2313-7053-2020-	https://www.bekhterevreview.com/jour/article/view/417 [https://doi.org/10.31363/2313-7053-2020-2-3-15]

	https://doi.org/10.31363/2313-7053-2020-2-3-15	2-3-15	
4.	Пуговкина О.Д., Попинако А.В. Склонность к алкоголизации в структуре депрессивных расстройств с позиций биопсихосоциального подхода // Современная терапия в психиатрии и неврологии. – 2012. – № 4. – С. 26–29.	Pugovkina O.D., Popinako A.V. Survey of alcohol addiction in depressive disorders using bio-psychosocial approach // Modern therapy in psychiatry and neurology. - 2012. - No. 4. - P. 26-29.	https://elibrary.ru/item.asp?id=18248983
5.	Barnes J., Mondelli V., Pariante C.M. Genetic Contributions of Inflammation to Depression. Neuropsychopharmacology. 2017 Jan;42(1):81-98. doi: 10.1038/npp.2016.169.	–	https://www.nature.com/articles/npp2016169 [doi: 10.1038/npp.2016.169]
6.	Barr T., Helms C., Grant K., Messaoudi I. Opposing effects of alcohol on the immune system. Prog Neuropsychopharmacol Biol Psychiatry. 2016 Feb 4;65:242-51. doi: 10.1016/j.pnpbp.2015.09.001.	–	https://pmc.ncbi.nlm.nih.gov/articles/PMC4911891/ [doi: 10.1016/j.pnpbp.2015.09.001]
7.	Bialek K., Czarny P., Watala C., Synowiec E., Wigner P., Bijak M., Talarowska M., Galecki P., Szemraj J., Sliwinski T. Preliminary Study of the Impact of Single-Nucleotide Polymorphisms of IL-1 α , IL-1 β and TNF- α Genes on the Occurrence, Severity and Treatment Effectiveness of the Major Depressive Disorder. Cell. Mol. Neurobiol. 2020;40:1049–1056. doi: 10.1007/s10571-	–	https://pmc.ncbi.nlm.nih.gov/articles/PMC11448895/ [doi: 10.1007/s10571-019-00782-5]

	019-00782-5.		
8.	Chakrabarty T., Torres I.J., Bond D.J., Yatham L.N. Inflammatory cytokines and cognitive functioning in early-stage bipolar I disorder. J Affect Disord. 2019 Feb 15;245:679-685. doi: 10.1016/j.jad.2018.11.018.	—	https://www.sciencedirect.com/science/article/pii/S0165032718315234?via%3Dihub [doi: 10.1016/j.jad.2018.11.018]
9.	Chen X., Yao T., Cai J., Fu X., Li H., Wu J. Systemic inflammatory regulators and 7 major psychiatric disorders: A two-sample Mendelian randomization study. Prog Neuropsychopharmacol Biol Psychiatry. 2022 Jun 8;116:110534. doi: 10.1016/j.pnpbp.2022.110534.	—	https://www.sciencedirect.com/science/article/pii/S0278584622000264?via%3Dihub [doi: 10.1016/j.pnpbp.2022.110534]
10.	Cui G., Wang H., Li R., Zhang L., Li Z., Wang Y., Hui R., Ding H., Wang D.W. Polymorphism of tumor necrosis factor alpha (TNF-alpha) gene promoter, circulating TNF-alpha level, and cardiovascular risk factor for ischemic stroke. J Neuroinflammation. 2012 Oct 10;9:235. doi: 10.1186/1742-2094-9-235.	—	https://pmc.ncbi.nlm.nih.gov/articles/PMC3521196/ [doi: 10.1186/1742-2094-9-235]
11.	Dowlati Y., Herrmann N., Swardfager W., Liu H., Sham L., Reim E.K., Lanctôt K.L. A meta-analysis of cytokines in major depression. Biol Psychiatry. 2010 Mar 1;67(5):446-57. doi:	—	https://www.sciencedirect.com/science/article/pii/S0006322309012293?via%3Dihub [doi:

	10.1016/j.biopsych.2009.09.033.		10.1016/j.biopsych.2009.09.033]
12.	Dunn G.A., Loftis J.M., Sullivan E.L. Neuroinflammation in psychiatric disorders: An introductory primer. Pharmacol Biochem Behav. 2020 Sep;196:172981. doi: 10.1016/j.pbb.2020.172981.	—	https://pmc.ncbi.nlm.nih.gov/articles/PMC7430067/ [doi: 10.1016/j.pbb.2020.172981]
13.	Ghafouri-Fard S., Oskoei V.K., Omrani M.D., Taheri M. Dysregulation of cytokine coding genes in peripheral blood of bipolar patients. J Affect Disord. 2019 Sep 1;256:578-583. doi: 10.1016/j.jad.2019.06.028.	—	https://www.sciencedirect.com/science/article/pii/S0165032719307219?via%3Dihub [doi: 10.1016/j.jad.2019.06.028]
14.	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 Psychiatry. 2016 Dec;21(12):1696-1709. doi: 10.1038/mp.2016.3.	—	https://pmc.ncbi.nlm.nih.gov/articles/PMC6056174/ [doi: 10.1038/mp.2016.3]
15.	Hassamal S. Chronic stress, neuroinflammation, and depression: an overview of pathophysiological mechanisms and emerging anti-inflammatories. Front Psychiatry. 2023. – Vol. 14. – P. 1130989.	—	https://pmc.ncbi.nlm.nih.gov/articles/PMC10213648/ [doi: 10.3389/fpsy.2023.1130989]

	doi: 10.3389/fpsy.2023.1130989.		989]
16.	Jeleń A., Żebrowska-Nawrocka M., Szmajda-Krygier D., Mazur K., Gałęcki P., Balcerczak E. Preliminary investigation of two promoter region polymorphisms of the TNFA gene in patients with recurrent depressive disorder. Biomed Rep. 2021 Dec;15(6):105. doi: 10.3892/br.2021.1481.	—	https://pmc.ncbi.nlm.nih.gov/articles/PMC8567462/ [doi: 10.3892/br.2021.1481]
17.	Köhler C.A., Freitas T.H., Maes M., de Andrade N.Q., Liu C.S., Fernandes B.S., Stubbs B., Solmi M., Veronese N., Herrmann N., Raison C.L., Miller B.J., Lanctôt K.L., Carvalho A.F. Peripheral cytokine and chemokine alterations in depression: a meta-analysis of 82 studies. Acta Psychiatr Scand. 2017 May;135(5):373-387. doi: 10.1111/acps.12698.	—	https://onlinelibrary.wiley.com/doi/10.1111/acps.12698 [doi: 10.1111/acps.12698]
18.	Kouba B.R., de Araujo Borba L., Borges de Souza P., Gil-Mohapel J., Rodrigues A.L.S. Role of Inflammatory Mechanisms in Major Depressive Disorder: From Etiology to Potential Pharmacological Targets. Cells. 2024 Feb 28;13(5):423. doi: 10.3390/cells13050423.	—	https://pmc.ncbi.nlm.nih.gov/articles/PMC10931285/ [doi: 10.3390/cells13050423]
19.	Kovacs D., Eszlari N., Petschner P., Pap D., Vas S., Kovacs P., Gonda X., Bagdy G., Juhasz G. Interleukin-6 promoter	—	https://pmc.ncbi.nlm.nih.gov/articles/PMC4846685/

	polymorphism interacts with pain and life stress influencing depression phenotypes. J Neural Transm (Vienna). 2016 May;123(5):541-8. doi: 10.1007/s00702-016-1506-9.		[doi: 10.1007/s00702-016-1506-9]
20.	Leonard B.E., Wegener G. Inflammation, insulin resistance and neuroprogression in depression. Acta Neuropsychiatr. 2020 Feb;32(1):1-9. doi: 10.1017/neu.2019.17.	—	https://www.cambridge.org/core/journals/acta-neuropsychiatrica/article/inflammation-insulin-resistance-and-neuroprogression-in-depression/4808DEAE339A5339944E4112369EB056 [doi: 10.1017/neu.2019.17]
21.	Lu D., Wang M., Yang T., Wang J., Lin B., Liu G., Liang Q. Association of Interleukin-6 Polymorphisms with Schizophrenia and Depression: A Case-Control Study. Lab Med. 2023 May 2;54(3):250-255. doi: 10.1093/labmed/lmac099.	—	https://academic.oup.com/labmed/article/54/3/250/6761109?login=true [doi: 10.1093/labmed/lmac099]
22.	Maes M., Meltzer H.Y., Scharpé S., Bosmans E., Suy E., De Meester I., Calabrese J., Cosyns P. Relationships between lower plasma L-tryptophan levels and immune-inflammatory variables in depression.	—	https://www.sciencedirect.com/science/article/abs/pii/S016517819390102M?via%3Dihub [doi: 10.1016/0165-

	Psychiatry Res. 1993 Nov;49(2):151-65. doi: 10.1016/0165-1781(93)90102-m.		1781(93)90102-m]
23.	Mednova I.A., Levchuk L.A., Boiko A.S., Roschina O.V., Simutkin G.G., Bokhan N.A., Loonen A.J.M., Ivanova S.A. Cytokine level in patients with mood disorder, alcohol use disorder and their comorbidity. World J Biol Psychiatry. 2023 Mar;24(3):243-253. doi: 10.1080/15622975.2022.2095439	—	https://www.tandfonline.com/doi/full/10.1080/15622975.2022.2095439#abstract doi: 10.1080/15622975.2022.2095439
24.	Mikhalitskaya E.V., Vyalova N.M., Bokhan N.A., Ivanova S.A. Alcohol-Induced Activation of Chemokine System and Neuroinflammation Development. Biochemistry. 2024 Nov;89(11):1889-1903. doi: 10.1134/S0006297924110038.	—	http://protein.bio.msu.ru/biokhimiya/contents/v89/full/89111889.html [doi: 10.1134/S0006297924110038]
25.	Mikhalitskaya E.V., Vyalova N.M., Ermakov E.A., Levchuk L.A., Simutkin G.G., Bokhan N.A., Ivanova S.A. Association of Single Nucleotide Polymorphisms of Cytokine Genes with Depression, Schizophrenia and Bipolar Disorder. Genes (Basel). 2023 Jul 17;14(7):1460. doi: 10.3390/genes14071460.	—	https://pmc.ncbi.nlm.nih.gov/articles/PMC10379485/ [doi: 10.3390/genes14071460]
26.	Perry B.I., Upthegrove R., Kappelmann N., Jones P.B., Burgess S., Khandaker G.M. Associations of immunological proteins/traits with schizophrenia, major depression and bipolar disorder: A bi-directional two-sample	—	https://pmc.ncbi.nlm.nih.gov/articles/PMC7612947/ [doi: 10.1016/j.bbi.2021.07.00

	mendelian randomization study. Brain Behav Immun. 2021 Oct;97:176-185. doi: 10.1016/j.bbi.2021.07.009.		9]
27.	Saad S., Dunn L.B., Koetters T., Dhruva A., Langford D.J., Merriman J.D., West C., Paul S.M., Cooper B., Cataldo J., Hamolsky D., Elboim C., Aouizerat B.E., Miaskowski C. Cytokine gene variations associated with subsyndromal depressive symptoms in patients with breast cancer. Eur J Oncol Nurs. 2014 Aug;18(4):397-404. doi: 10.1016/j.ejon.2014.03.009.	—	https://pmc.ncbi.nlm.nih.gov/articles/PMC4074554/ [doi: 10.1016/j.ejon.2014.03.009]
28.	Sandoval-Carrillo A., Alvarado-Esquivel C., Salas-Martinez C., Mendez-Hernandez E.M., Sifuentes-Alvarez A., Martínez-Martinez A.L., Castillo-Orona J.M., Hernandez-Tinoco J., Antuna-Salcido E.I., Sanchez-Anguiano L.F., Velez Velez L.M., Salas-Pacheco S.M., Castellanos-Juarez F.X., Llave-Leon O., Arias-Carrion O., Salas-Pacheco J.M. TNF- α Polymorphisms and Maternal Depression in a Mexican Mestizo Population. CNS Neurol Disord Drug Targets. 2018 Apr 26;17(1):69-74. doi: 10.2174/1871527317666180207165238.	—	https://www.eurekaselect.com/article/88388 [doi: 10.2174/1871527317666180207165238]
29.	Santos M., Carvalho S., Lima L., Mota-Pereira J., Pimentel P., Maia D., Correia D.,	—	https://www.sciencedirect.com/science/article/pii/

	Gomes S., Cruz A., Medeiros R. The role of IL18-607C>A and IL18-137G>C promoter polymorphisms in antidepressant treatment phenotypes: A preliminary report. <i>Neurosci Lett.</i> 2016 May 27;622:107-12. doi: 10.1016/j.neulet.2016.03.026.		S0304394016301562?via%3Dihub [doi: 10.1016/j.neulet.2016.03.026]
30.	Snaith R.P., Hamilton M., Morley S., Humayan A., Hargreaves D., Trigwell P. A scale for the assessment of hedonic tone the Snaith-Hamilton Pleasure Scale. <i>Br J Psychiatry.</i> 1995 Jul;167(1):99-103. doi: 10.1192/bjp.167.1.99.	—	https://www.cambridge.org/core/journals/the-british-journal-of-psychiatry/article/abs/scale-for-the-assessment-of-hedonic-tone-the-snaithhamilton-pleasure-scale/26DC3D7340E222011A9902EDB65E1E31 [doi: 10.1192/bjp.167.1.99]
31.	Strawbridge R., Hodsoll J., Powell T.R., Hotopf M., Hatch S.L., Breen G., Cleare A.J. Inflammatory profiles of severe treatment-resistant depression. <i>J Affect Disord.</i> 2019 Mar 1;246:42-51. doi: 10.1016/j.jad.2018.12.037.	—	https://www.sciencedirect.com/science/article/pii/S0165032718318561?via%3Dihub [doi: 10.1016/j.jad.2018.12.037]
32.	Sunyer J., Forastiere F., Pekkanen J., Plana E., Kolz M., Pistelli R., Jacquemin B., Brüske-Hohlfeld I., Pitsavos Ch., Bellander	—	https://academic.oup.com/ntr/article-abstract/11/11/1347/103

	T., Koenig W., Peters A. AIRGENE Study Group. Interaction between smoking and the interleukin-6 gene affects systemic levels of inflammatory biomarkers. Nicotine Tob Res. 2009 Nov;11(11):1347-53. doi: 10.1093/ntr/ntp144.		9909?redirectedFrom=fulltext&login=true [doi: 10.1093/ntr/ntp144]
33.	Szabo G., Mandrekar P. A recent perspective on alcohol, immunity, and host defense. Alcohol Clin Exp Res. 2009 Feb;33(2):220-32. doi: 10.1111/j.1530-0277.2008.00842.x.	—	https://pmc.ncbi.nlm.nih.gov/articles/PMC3787826/ [doi: 10.1111/j.1530-0277.2008.00842.x]
34.	Wilhelm C.J., Fuller B.E., Huckans M., Loftis J.M. Peripheral immune factors are elevated in women with current or recent alcohol dependence and associated with altered mood and memory. Drug Alcohol Depend. 2017 Jul 1;176:71-78. doi: 10.1016/j.drugalcdep.2017.02.023.	—	https://www.sciencedirect.com/science/article/pii/S0376871617301904?via%3Dihub [doi: 10.1016/j.drugalcdep.2017.02.023]
35.	Williams J.B.W., Link M.J., Rosenthal N.E., Amira L., Terman M. Structured Interview Guide for the Hamilton Depression Rating Scale—Seasonal Affective Disorder Version (SIGH-SAD) New York, NY: New York State Psychiatric Institute; 1992.	—	-
36.	Zhang C., Wu Z., Zhao G., Wang F., Fang Y. Identification of IL6 as a susceptibility gene for major depressive disorder. Sci Rep. 2016	—	https://pmc.ncbi.nlm.nih.gov/articles/PMC4977523/

	Aug 9;6:31264. doi: 10.1038/srep31264.		[doi: 10.1038/srep31264]
--	--	--	--------------------------