

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»)

В.В. Гафаров^{1,2}, М.И. Воевода², Е.А. Громова^{1,2}, В.Н. Максимов², И.В. Гагулин^{1,2}
Межведомственная лаборатория эпидемиологии сердечно-сосудистых заболеваний СО РАМН¹;
УРАМН НИИ терапии СО РАМН² г. Новосибирск

Резюме. В рамках программы ВОЗ «MONICA» в 1994 г. обследована случайная репрезентативная выборка мужчин в возрасте 25–64 лет, жителей одного из районов г. Новосибирска (657 мужчин). Депрессия определялась с помощью опросника программы ВОЗ «MONICA — psychosocial». Было проведено генотипирование изучаемых полиморфизмов генов *DRD4*, *DAT*. Мужчины в открытой популяции г. Новосибирска характеризуются высоким уровнем депрессии (29%). С депрессией оказался достоверно ассоциирован генотип 4/6 гена *DRD4* и генотип 9/9 гена *DAT*. Соответственно с депрессией достоверно ассоциирован аллель 6 гена *DRD4* и аллель 9 гена *DAT*.

Ключевые слова: депрессия, гены *DRD4*, *DAT*, мужская популяция

Association of polymorphism of genes neuromediators system of the brain with depression in general population men aged 25-64 in Western Siberia mega polis (Novosibirsk city) (Epidemiological study on the WHO program “MONICA –psychosocial”)

V. Gafarov^{1,2}, M. Voevoda², E. Gromova^{1,2}, V. Maximov², I. Gagulin^{1,2}
Collaborative laboratory of Epidemiology Cardiovascular disease SB RAMS¹,
Institute of Internal medicine SB RAMS² Novosibirsk city

Summary. As part of WHO «MONICA» in 1994, surveyed a random representative sample of men aged 25-64 years, residents of one of the areas of Novosibirsk (657 men). Depression was determined using a questionnaire of the WHO program «MONICA-psychosocial». It was genotyped the investigated polymorphisms of genes *DRD4*, *DAT*. Men in the open population of Novosibirsk, high levels of depression (29%). Since depression was significantly associated genotype 4 / 6 of the *DRD4* gene and genotype 9 / 9 gene *DAT*. Accordingly, the depression significantly associated allele of the *DRD4* gene and 6 allele of the gene 9 *DAT*.

Key words: depression, genes *DRD4*, *DAT*, male population

Введение

Последние достижения биологической психиатрии включают открытия многочисленных нейробиохимических, нейроэндокринных и нейроанатомических изменений при униполярной депрессии. Некоторые из этих биологических маркеров предложены в качестве важных дополнений в диагностике депрессии у людей. Одним из таких биологических маркеров является дофамин — естественный природный антидепрессант, при снижении которого ниже референтных значений развивается депрессия [3]. Поскольку дофамин не является нейропептидом, то его генетический контроль осуществляется путем регуляции пептидных элементов медиаторной системы. Таковыми являются ферменты метаболизма, переносчики медиатора и его рецепторы. К ним относятся ген дофамина рецептора *D4*, который картирован

на хромосоме 11, в районе 11p 15.5, и ген белка *DAT* (дофаминового транспортера), он картирован на хромосоме 5p15.3, состоит из 64 тысяч пар нуклеотидов, содержит 15 экзонов и 14 интронов [9, 13]. Возможно, что за развитие депрессивного состояния у человека может отвечать группа взаимодействующих генов, благодаря совместному функционированию которых и строится база для прогрессирования психического заболевания. На эту базу накладываются и прочие факторы, такие как жизненные обстоятельства пациентов или психологические травмы, считавшиеся ранее основными причинами появления расстройств. Тем не менее пока поиск ассоциативной связи между депрессией и генами нейромедиаторных систем (*DRD4*, *DAT*) дал противоречивые результаты [14], к тому же не проводился в условиях российской популяции.

Цель

Изучить ассоциацию между генами дофаминергической системы *DRD4*, *DAT* и развитием депрессии в открытой популяции мужчин 25–64 лет мегаполиса Западной Сибири.

Материалы и методы

Изучение ассоциации полиморфизмов генов-кандидатов с психосоциальными факторами проводилось на материале крупномасштабного эпидемиологического исследования, выполненного в рамках III скрининга программы ВОЗ «MONICA» (Multinational Monitoring of Trends and Determinants of Cardiovascular Disease) в 1994 г. Были обследованы мужчины в возрасте 25–64 лет, жители одного из районов г. Новосибирска. Репрезентативная выборка была сформирована согласно требованиям протокола программы «MONICA» [2] на основе избирательных списков с использованием таблицы случайных чисел. Обследованы 657 мужчин (средний возраст 44,3±0,4 года). Отклик составил –82,1 %. Использовался тест MONICA — MOPSY для оценки уровня депрессии [2]. Вопросы заполнялись испытуемыми самостоятельно. Методики были строго стандартизированы и соответствовали требованиям протокола проекта «МОНИКА». Обработка материала произведена в Хельсинки (Финляндия). Контроль качества проводился в центрах контроля качества MONICA: Данди (Шотландия), Прага (Чехия), Будапешт (Венгрия). Представленные результаты признаны удовлетворительными [2].

Генотипирование изучаемых полиморфизмов генов *DRD4*, *DAT* проводилось в лаборатории молекулярно-генетических исследований НИИ терапии СО РАМН (г. Новосибирск). Экстракция ДНК из крови проводилась методом фенол-хлороформной экстракции [1, 12]. К образцу крови (~10 мл) добавляли 5–6 объемов буфера А (10 мМ трис-НСl, рН=7.5; 10 мМ NaCl; 3 мМ MgCl₂) и проводили гемодиализ, растирая сгустки в гомогенизаторе Поттера. Осадки, полученные центрифугированием при 2500 g, промывали дважды буфером А и ресуспендировали в 0,5 мл буфера В (10 мМ ЭДТА; 100 мМ NaCl; 50 мМ трис-НСl, рН=8.5). После добавления SDS до 0.5 % и протеиназы К до 200 мкг/мл смесь инкубировали 2 часа при 65 °С, или в течение ночи при 37 °С. Депротенинизацию проводили последовательно водонасыщенным фенолом, смесью фенол-хлороформ (1:1) и хлороформом. ДНК осаждали добавлением раствора NH₄Ac до 2.5 М и 2.5 V этанола. Осадок, полученный центрифугированием на микроцентрифуге «Eppendorf» в течение 10 минут, промывали 70 % этанолом и растворяли в воде до концентрации ДНК 0,5 мкг/мкл.

Генотипирование VNTR полиморфизма гена *DRD4*. Генотипирование проводили по модифицированной методике Нанко с соавторами [10]. Фрагмент ДНК гена *DRD4* (идентификационный номер в GenBank L12398), содержащий участок ДНК с варибельным размером 96–384 п.о., амплифицировали с использованием праймеров:

5'-AGGTG-GCACG-TCGCG-CCAAG-CTGCA-3' прямой, поз. 668-692; 5'-TCTGC-GGTGG-AGTCT-GGGGT-GGGAG-3' обратный, поз. 1129-1105. Реакционная смесь для амплификации содержала 0.5–1 мкг геномной ДНК, прямой и обратный праймеры в концентрации 0.4 мкМ каждый, dNTP в концентрации 0.1 мМ каждого, 1.5 мМ MgCl₂, 10% диметилсульфоксид (DMSO), 0.01 % по объему Tween-20, 20 мМ (NH₄)₂SO₄, 75 мМ TrisHCl (рН 9.0) и 1.25 ед. Taq полимеразы. Общий объем смеси составлял 25 мкл. ПЦР проводили на амплификаторе Eppendorf Mastercycler gradient (Eppendorf Scientific Inc., США). Условия амплификации были следующими: 4 мин при 95 °С, затем 35 циклов: 1 мин при 95 °С, 1 мин при 65 °С, 1 мин при 72 °С. Продукты ПЦР анализировали электрофорезом в 4 % полиакриламидном геле, в буфере, содержавшем 90 мМ Tris-борат (рН 8.0) и 2 мМ ЭДТА, с последующей окраской бромистым этидием. В качестве маркера молекулярного веса использовали ДНК маркеры 100 п.н. (Сибэнзим, Россия).

Генотипирование VNTR полиморфизма гена *DAT*. Для генотипирования использовали модифицированную методику Митчела с соавторами [10]. Фрагмент ДНК гена *DAT* (идентификационный номер в GenBank M95167), содержащий участок ДНК с варибельным размером 240–480 п.о., амплифицировали с использованием праймеров: 5'-TGTGG-TGTAG-GGAAC-GGCCT-GAG-3' прямой, поз. 2718-2740; 5'-CTTCC-TGGAG-GTCAC-GGCTC-AAGG-3' обратный, поз. 3201-3178. Реакционная смесь объемом 25 мкл содержала 0.5–1 мкг геномной ДНК, прямой и обратный праймеры в концентрации 0.4 мкМ каждый, dNTP в концентрации 0.4 мМ каждого, 2 мМ MgCl₂, 0.01% по объему Tween-20, 98 мМ бета-меркаптоэтанол, 67 мМ TrisHCl (рН 8.8) и 1.25 ед. Taq полимеразы. Каждый из 35 циклов амплификации состоял из денатурации (0,5 мин. при 95 °С), отжига (0,5 мин. при 66 °С) и синтеза (1,5 мин при 72,36 °С). Продукты ПЦР анализировали электрофорезом в 4 % полиакриламидном геле, с последующей окраской бромистым этидием. В качестве маркера молекулярного веса использовали ДНК маркеры 100 п.н. (Сибэнзим, Россия).

Статистический анализ проводился с помощью пакета программ «SPSS-11,5». Достоверность независимости факторов оценивалась по критерию χ^2 [5].

Результаты и обсуждение

Уровень депрессии в мужской популяции 25–64 лет составил 29 % (умеренная — 25,9 %, большая — 3,1 %). Частота гомозиготного генотипа 4/4 гена дофаминового рецептора 4-подтипа (*DRD4*) составила 57,9 %, с меньшей частотой встречались генотип 2/2 — 6,1 %, генотип 2/4 — 12,5 % и генотип 3/4 — 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 %, аллель 2 встре-

чалась у — 14%, аллель 6 — у 6%. Остальные аллели составляют 0,8% — 5,4% (табл. 1).

У носителей генотипа 4/4 чаще всего отсутствовала депрессия — 60,5%, чем наблюдалась — 51,9%. У мужчин с генотипом 2/4 также чаще депрессия не наблюдалась — 14,5%, чем встречалась — 7,8%. Напротив, у носителей генотипа 4/6 чаще наблюдалась депрессия — у 9,3%, чем отсутствовала — у 2% (табл.2). Схожая ситуация по группам с депрессией и без, в носительстве длинных и коротких аллелей гена *DRD4*. У носителей аллеля 2 и 4 чаще отсутствует депрессия — 15% и 72,8%, в то время как встречается у 11,6% и 65,9%, соответственно. У носителей длинных аллелей 6 и 7 депрессия встречается в 11,2% и 3,1%, а отсутствует у 3,7% и 1,7%, соответственно (см. табл. 2).

Среди мужчин, носителей генотипа 4/6, в сравнении с носителями всех других генотипов встречаемость депрессии была в 4,9 раза выше 95% ДИ (1,818–13,519), чем отсутствие ($\chi^2=11,725$ $df=1$ $p=0,001$). В группе мужчин, носителей генотипа 4/6, чаще встречалась депрессия, чем у носителей генотипа 2/2 ($\chi^2=6,848$ $df=1$ $p=0,009$), генотипа 2/4 ($\chi^2=14,356$ $df=1$ $p=0,0001$), генотипа 3/4 ($\chi^2=4,582$ $df=1$ $p=0,032$) и генотипа 4/4 ($\chi^2=12,436$ $df=1$ $p=0,00001$). У гомозиготных носителей генотипа 6/6 также чаще наблюдалась депрессия, чем у мужчин, носителей генотипа 2/4 ($\chi^2=5,645$ $df=1$ $p=0,017$). У носителей аллеля 6, депрессия встречалась в 3,2 раза чаще — 95% ДИ (1,846–5,831), чем у носителей всех других аллелей ($\chi^2=18,036$ $df=1$ $p=0,0001$), носителей аллеля 2 ($\chi^2=15,784$ $df=1$ $p=0,0001$), носителей аллеля 3 ($\chi^2=6,845$ $df=1$ $p=0,009$) и аллеля 4 ($\chi^2=18,103$ $df=1$ $p=0,0001$).

При частотном распределении генотипов полиморфизма РЧТП гена *DAT* в популяции мужчин 25–64 лет обнаружено, что чаще встречается гомозиготный генотип 10/10 — 54,8%, реже гетерозиготный генотип 9/10 — 36,6%. Генотип 9/9 наблюдался у 3,7%. 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 (табл. 3).

Среди мужчин, носителей генотипов 10/10 и 9/10, наблюдалось примерно одинаковое количество лиц с депрессией — 57,7%, 37,9%, и без — 56%, 36,1%, соответственно. У мужчин, носителей генотипа 9/9, наблюдалась тенденция преобладания лиц с депрессией — 7,8%, чем без 2,1% ($\chi^2=13,549$ $df=8$ $p=0,094$). Остальные генотипы у мужчин с депрессией и без встречаются гораздо реже и представлены в (см. табл. 4). Соотношение частоты аллелей 9 и 10 у мужчин с депрессией и без аналогично распределению данных генотипов. Соответственно у носителей аллеля 9 депрессия встречалась у 26,7%, отсутствовала у 20,1% а у носителей аллеля 10 депрессия встречалась у 70,7%, отсутствовала у 75,6% (см. табл. 4). Среди носителей гомозиготного генотипа 9/9 депрессия встречается в 3,9 раза чаще — 95% ДИ (1,389–11,493), чем отсутствует, в сравнении с

представителями всех других генотипов ($\chi^2=7,583$ $df=1$ $p=0,0006$) и в 4,075 раз чаще — 95% ДИ (1,391–11,934) в сравнении с носителями генотипа 10/10 ($\chi^2=7,477$ $df=1$, $p=0,006$). Были выявлены значимые ассоциации как отдельных аллелей с депрессией, так и носительство аллеля 9 повышало частоту развития депрессии в 1,4 раза 95% ДИ (1,024–2,079) ($\chi^2=4,390$ $df=1$, $p=0,036$) по сравнению со всеми носителями других аллелей.

По данным National Comorbidity Study распространенность депрессии и дистимии составила 13% и 5% [3], что согласуется с результатами, полученными в условиях открытой популяции г. Новосибирска, в которой уровень депрессии составил 29%, причем более чем у 3% наблюдалась большая депрессия. Некоторые психические и эмоциональные характеристики человека связаны с полиморфизмом 3-го экзона гена нейромедиаторной системы дофамина рецептора 4-го подтипа (*DRD4*) [6] и геном дофаминового транспортера (*DAT*) [8]. В нашей популяции преобладали носители гомозиготного генотипа 4/4 гена *DRD4* — 57,9%. Что согласуется с литературными источниками: в популяции здорового населения наиболее распространенным является аллельный вариант с 4 повторами (*D4.4*) с частотой от 16% до 96%. На втором месте в популяции оказались носители генотипов с короткой аллелью 2-го гена *DRD4* — от 6 до 12%. Чаще всего этот аллель встречается в популяциях Восточной и Южной Азии. Частота носительства более длинных аллелей 6 и выше гена *DRD4* не превышала 6% среди обследуемых лиц. По данным мировой литературы вторым по частоте оказался вариант с 7 повторами (*D4.7*), который достаточно част в американской популяции (средняя частота — 48,3%) [11]. У мужчин, носителей генотипов 4/4 и 2/4 гена *DRD4*, реже встречалась депрессия, в то же время у мужчин с генотипом 4/6 чаще наблюдалась депрессия, чем отсутствовала. Та же картина наблюдается при сравнении носителей коротких и длинных аллелей гена *DRD4*: наблюдалась тенденция преобладания симптомов депрессии у последних. Шанс развития депрессии оказался выше у носителей генотипа 4/6 гена *DRD4* как в сравнении со всеми другими генотипами гена *DRD4*, так и в сравнении с носителями генотипов 2/2, 2/4, 3/4 и 4/4 гена *DRD4*. Так же и у носителей гомозиготного генотипа с двумя «длинными» аллелями 6/6 депрессия наблюдалась чаще, чем у носителей «коротких» аллелей гетерозиготного генотипа 2/4 гена *DRD4*. У носителей «длинного» 6 аллеля гена *DRD4*, депрессия встречается чаще, чем у мужчин, у которых преобладают «короткие» аллели 2, 3, 4 гена *DRD4*. Возможным объяснением того, что среди мужчин с депрессией чаще встречаются лица с «длинным» аллельным вариантом гена *DRD4* является то, что у последних более низкая чувствительность рецепторов к дофамину. Как известно, дофаминергическая система, кроме регуляции психомоторных функций выполняет функции системы «вознаграждения» мозга, а врожденный дефицит дофаминергической

нейромедиации в системе подкрепления мозга является основой склонности к депрессивным состояниям, постоянному чувству неудовлетворенности и эмоциональной нестабильности. С другой стороны, важную ключевую роль в регуляции дофаминергической нейротрансмиссии играет белок дофаминаминового транспортера (*DAT*), ген которого картирован на хромосоме 5p15.3. Полиморфизм гена *DAT* может быть связан с некоторыми патологическими состояниями, в патогенезе которых основную роль отводят нарушениям обмена дофамина [4, 7]. В изучаемой популяции преобладал гомозиготный генотип 10/10 гена *DAT* — более 50 %, реже встречался генотип 9/10 — чуть более 36 % и, наконец, на третьем месте генотип 9/9 — 3,7 %. Встречаемость остальных генотипов была ниже 1,7 %. По данным литературных источников во всех изученных популяциях наиболее представленным оказался аллель с 10 повторами (с частотой 60 %—93 %), на втором месте аллель с 9 повторами (4,2 %—39 %). В нашей популяции не наблюдалось различий по уровню депрессии среди носителей генотипов 9/10 и 10/10 гена *DAT*, у мужчин, носителей генотипа 9/9 гена *DAT*, наблюдалась незначительная тенденция преобладания лиц с депрессией, чем без нее. Аналогичная картина наблюдалась при соотношении частот аллелей 9 и 10 у мужчин — с депрессией и без. Шанс развития депрессии был выше у мужчин носителей гомозиготного генотипа 9/9 гена *DAT*

как в сравнении с представителями всех других генотипов гена *DAT*, так и генотипа 10/10 гена *DAT*. У носителей аллеля 9 гена *DAT* также шанс развития депрессии был выше, чем у носителей всех других аллелей этого гена.

Выводы

Мужчины в открытой популяции г. Новосибирска характеризуются высоким уровнем депрессии (29 %).

В открытой популяции среди мужчин наиболее часто встречаются полиморфизм гена *DRD4*: генотип 4/4 (57,9 %), на втором месте носители генотипа, содержащего короткий аллель 2 (14 %), носители длинных аллелей от 6 и выше (6 %).

В изучаемой популяции преобладал гомозиготный генотип 10/10 гена *DAT* (54,8 %), генотип 9/10 (36,6 %), генотип 9/9 (3,7 %).

В открытой популяции среди мужчин 25–64 лет с депрессией достоверно определена связь: с генотипом 4/6 гена дофаминаминового рецептора 4-го подтипа (*DRD4*) и, соответственно, «длинным» аллелем 6 гена дофаминаминового рецептора 4-го подтипа (*DRD4*); с генотипом 9/9 РЧТП гена дофамин-транспортного белка *DAT* и аллелем 9 гена дофамин-транспортного белка *DAT*.

Работа выполнена при поддержке гранта РГНФ № 11-16-54001 а/Т.

Литература

1. Маниатис Т., Фрич Э., Сэмбрук Дж. Методы генетической инженерии. Молекулярное клонирование. — М., Мир, 1984. С. 357.
2. Смит К., Калко С., Кантор Ч. Пульс-электрофорез и методы работы с большими молекулами ДНК. //Анализ генома./ Под ред. К. Дейвиса./ Пер. с англ. — М., Мир, 1990. С. 58–94.
3. Dunlop B.W., Nemeroff C.B. The role of dopamine in the pathophysiology of depression // Arch Gen Psychiatry. 2007. Vol. 64. № 3. P. 327–337.
4. Gizer I., Ficks C., Waldman I.: Candidate gene studies of ADHD: a meta-analytic review. Hum. Genet. 2009. Vol. 126. № 1. P. 51–90.
5. Glantz C. Biomedical statistics. Transl. From eng. M: Praktika; 1998. P. 459.
6. Hahn M.K., Blakely R.D. Monoamine transporter gene structure and polymorphisms in relation to psychiatric and other complex disorders. Pharmacogenomics J. 2002. Vol. 2. P. 566–80.
7. Jonsson E.G. et al. Lack of evidence for allelic association between personality traits and the dopamine D4 receptor gene polymorphisms // Am. J. Psychiatry. 1997. V. 154. № 5. P. 697–699.
8. Lahti R.A., Lahti A.C. Images in neuroscience. Clinical genetics. V. Association of genetic and personality characteristics // Am. J. Psychiatry. 1997. V. 154. № 11. P. 1496.
9. Lim L.C., Nöthen M.M., Körner J., et al. No evidence of association between dopamine D4 receptor variants and bipolar affective disorder // Am J Med Genet. 1994. Vol. 15. № 54 (3). P. 259–263.
10. Mitchell R.J., Howlett S., Earl L. et al. Distribution of the 3' VNTR polymorphism in the human dopamine transporter gene in world populations // Human Biology. 2000. Vol. 72. № 2. P. 295–304.
11. Nakatome M., Honda K., Tun Z., et al. Comparison of a hypervariable segment in the human dopamine D4 receptor (*DRD4*) gene between the Japanese and Mongolian populations // Nippon Hoigaku Zasshi. 1998. Vol. 52. № 2. P. 133–138.
12. Nanko S., Hattori M., Ikeda K. et al. Dopamine D4 receptor polymorphism and schizophrenia // Lancet. 1993. Vol. 341. P. 689–690.
13. Vanderberg D.G., Persico M., Hawkins A.L., et al. Human dopamine transporter gene (*DAT1*) maps to chromosome 5p15.3 and displays a VNTR // Genomics. 1992. Vol. 14. P. 1104–1106.
14. WHO Proposal for the Multinational Monitoring of Trends in cardiovascular disease. — Geneva, 1985.

Таблица 1
Частоты генотипов и аллелей полиморфизма РЧТП гена D4 в популяции мужчин 25–64 лет г. Новосибирска

Генотипы	Популяция	
	n	%
22	26	6,1
23	1	0,2
24	53	12,5
25	2	0,5
26	10	2,4
27	1	0,2
33	8	1,9
34	24	5,6
36	3	0,7
37	2	0,5
44	246	57,9
45	4	0,9
46	18	4,2
47	9	2,1
48	1	0,2
55	3	0,7
56	2	0,5
66	9	2,1
77	3	0,7
Аллели		
2	119	14
3	46	5,4
4	601	70,7
5	14	1,6
6	51	6,0
7	18	2,1
8	1	0,1

Таблица 2
Распределение носителей различных генотипов D4 и депрессия

Генотипы	НЕТ ДЕПРЕССИИ		ДЕПРЕССИЯ	
	n	%	n	%
22	19	6,4	7	5,4
23	1	0,3	0	0
24	43	14,5*	10	7,8
25	0	0	2	1,6
26	6	2,0	4	3,1
27	1	0,3	0	0
33	6	2,0	2	1,6
34	16	5,4	8	6,2
36	1	0,3	2	1,6
37	2	0,7	0	0
44	179	60,5	67	51,9
45	3	1,0	1	0,8
46	6	2,0	12	9,3**
47	5	1,7	4	3,1
48	0	0	1	0,8
55	2	0,7	1	0,8
56	1	0,3	1	0,8
66	4	0,3	5	3,9
77	1	1,4	2	1,6
$\chi^2=32,811$ df=18 p=0,018				
Аллели	n	%	n	%
2	89	15	30	11,6
3	32	5,4	14	5,4
4	431	72,8	170	65,9
5	8	1,4	6	2,3
6	22	3,7	29	11,2
7	10	1,7	8	3,1
8	0	0	1	0,4
$\chi^2=24,678$ df=6 p=0,00001				

Таблица 3
Частоты генотипов и аллелей полиморфизма РЧТП гена DAT в популяции мужчин 25–64 лет г. Новосибирска

Генотипы	Популяция	
	n	%
8/8	4	1
9/9	15	3,7
6/10	3	0,7
8/10	1	0,2
9/10	149	36,6
10/10	223	54,8
10/11	4	1,0
10/12	1	0,2
11/11	7	1,7
Аллели		
6	3	0,4
8	9	1,1
9	179	22
10	604	74,2
11	18	2,2
12	1	0,1

Таблица 4
Распределение носителей различных генотипов DAT и депрессия

Генотипы	НЕТ ДЕПРЕССИИ		ДЕПРЕССИЯ	
	n	%	n	%
8/8	4	1,4	0	0
9/9	6	2,1	9	7,8
6/10	3	1,0	0	0
8/10	1	0,3	0	0
9/10	105	36,1	44	37,9
10/10	163	56	60	51,7
10/11	4	1,4	0	0
10/12	1	0,3	0	0
11/11	4	1,4	3	2,6
$\chi^2=13,549$ df=8 p=0,094				
Аллели	n	%	n	%
6	3	0,5	0	0
8	9	1,5	0	0
9	117	20,1	62	26,7
10	440	75,6	164	70,7
11	12	2,1	6	2,6
12	1	0,2	0	0
$\chi^2=9,235$ df=5 p=0,10				

Сведения об авторах

Гафаров Валерий Васильевич — профессор, д.м.н., руководитель Межведомственной лаборатории эпидемиологии сердечно-сосудистых заболеваний СО РАМН, руководитель лаборатории психологических и социологических проблем терапевтических заболеваний НИИ терапии СО РАМН. E-mail: valery.gafarov@gmail.com

Воевода Михаил Иванович — д.м.н., профессор, член-корр. РАМН, директор НИИ терапии СО РАМН, руководитель лаборатории молекулярно-генетических исследований НИИ терапии СО РАМН. E-mail: valery.gafarov@gmail.com

Громова Елена Алексеевна — к.м.н., ст. науч. сотр. Межведомственной лаборатории эпидемиологии сердечно-сосудистых заболеваний СО РАМН и лаборатории психологических и социологических проблем терапевтических заболеваний НИИ терапии СО РАМН. E-mail: elena.a.gromova@gmail.com

Максимов Владимир Николаевич — д.м.н., ведущий научный сотрудник лаборатории молекулярно-генетических исследований НИИ терапии СО РАМН. E-mail: medic11@mail.ru

Гагулин Игорь Вячеславович — ст. науч. сотр. Межведомственной лаборатории эпидемиологии сердечно-сосудистых заболеваний СО РАМН и лаборатории психологических и социологических проблем терапевтических заболеваний НИИ терапии СО РАМН. E-mail: congpsy@gmail.com