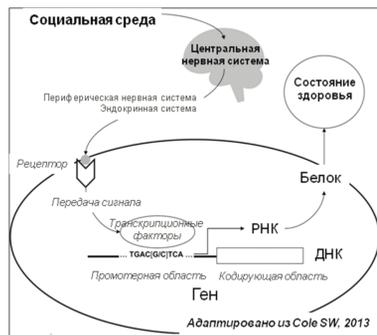


Полиморфизм гена фактора некроза опухолей *TNF* влияет на выраженность депрессии среди операбельных больных РМЖ

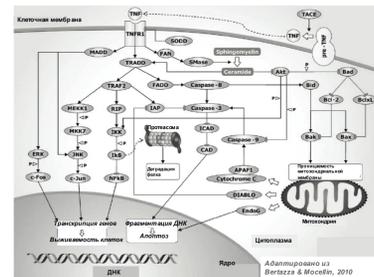
Маливанова Т.Ф., Ткаченко Г.А., Родионова М.В., Мазуренко Н.Н., Воронников И.К.

ФГБНУ «РОНЦ им. Н.Н. Блохина», Москва



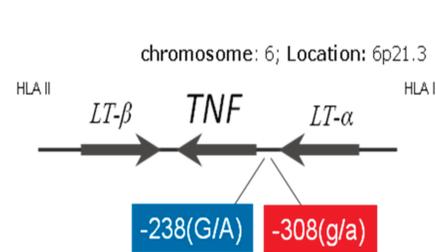
Введение

Исследования последних лет говорят о тесной связи социо-психологической и физиологической адаптации, значительную роль в которой играет фактор некроза опухоли *TNF*.



TNF (tumor necrosis factor) - это провоспалительный цитокин, способный вызывать как апоптоз, так и пролиферацию клеток различных тканей в зависимости от физиологического контекста. Секретируется в основном моноцитами и макрофагами, его продукция микроглией контролирует гомеостаз в ЦНС.

TNF играет важную роль в канцерогенезе на всех его этапах и ассоциирован с рядом онкологических заболеваний (Balkwill F., 2009). В то же время показана его ассоциация с клинически выраженной депрессией, которая в свою очередь повышает смертность онкологических больных (Vodermaier A. et al., 2014).



Полиморфизм промоторной области гена *TNF* способен влиять на продукцию этого цитокина: одно-нуклеотидная замена в сайте -308(G>A)*TNF* увеличивает, а в сайте -238(G>A)*TNF* снижает уровень транскрипции. Ранее нами была обнаружена зависимость общей выживаемости больных РМЖ от этих полиморфизмов (Маливанова Т.Ф. с соавт., 2012, 2013).

Цель работы оценка влияния полиморфизма гена *TNF* на выраженность депрессии среди первичных больных РМЖ.

Материалы и методы.

В исследование включено 82 первичных больных РМЖ, получавших оперативное лечение в отделении опухолей молочной железы НИИ КО РОНЦ им. Н.Н.Блохина. Средний возраст составил 55,7 (от 27 до 76) лет.

Уровень тревоги (Т) и депрессии пациентов (Д) оценивался в баллах по результатам тестирования по шкале HADS, проводившегося в день госпитализации, и признавался нормальным при значениях до 8 баллов, субклинически выраженным при 8-10 баллах и клинически выраженным при ≥ 11 баллах. Для сравнительного анализа использовали параметрический t-критерий Стьюдента.

Для проведения генетического анализа препараты ДНК получали из лейкоцитов периферической крови больных РМЖ. Определение полиморфизмов -308(G/A)*TNF* и -238(G/A)*TNF* проводили методами сайт-специфической ПЦР и ПЦР-ПДРФ, соответственно. Для сравнения частот генотипов в отдельных группах использовали критерий χ^2 .

Результаты исследования.

Таблица 1. Общая характеристика больных РМЖ (N=82)

стадия заболевания	гистологический тип	возраст	генотипы по SNP
I	протоковый 92,4%	<50 лет 36,4%	-238(A/G) <i>TNF</i>
II	дольковый 7,6%	≥ 50 лет 63,6%	AA 0,0%
III	степень злокачественности		AG 11,0%
	1 3,2%		GG 89,0%
T1	2 80,6%	выраженность депрессии	-308(A/G) <i>TNF</i>
T2	3 16,1%	норма 75,3%	AA 3,7%
T3-4	индекс пролиферации	субклиническая 19,5%	AG 19,5%
	ki67<15% 32,3%	клиническая 6,5%	GG 76,8%
N0	ki67 \geq 15% 67,7%	выраженность тревоги	
N1	рецепторы	норма 36,4%	
N2-3	эстрогена и прогестерона	субклиническая 36,4%	
	РЭ+РП+ 75,4%	клиническая 27,3%	
M0	другие 24,6%		
M1	гиперэкспрессия Her2/neu		
	HER2(pos) 24,6%		
	HER2(neg) 75,4%		

По результатам генотипирования выделены следующие группы (рис.1):

- #1 носители аллеля -238(A)*TNF* (n=8)
- #2 носители аллеля -308(A)*TNF* (n=18)
- #3 не имеющие таких аллелей (n=55)
- #1/2 носитель альтернативных (A) аллелей по двум исследуемым сайтам (n=1)

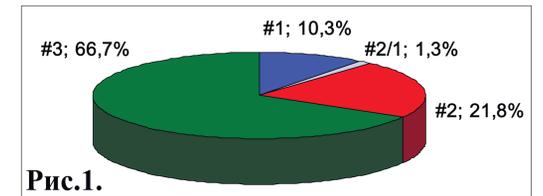


Рис.1.

Выделенные генетические группы не имели статистически значимых отличий по основным клиническим характеристикам (рис.2).

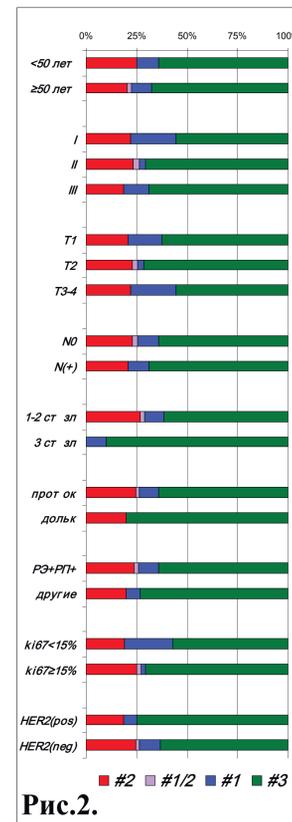


Рис.2.

Рис.3. Распределение генотипов в зависимости от выраженности тревоги

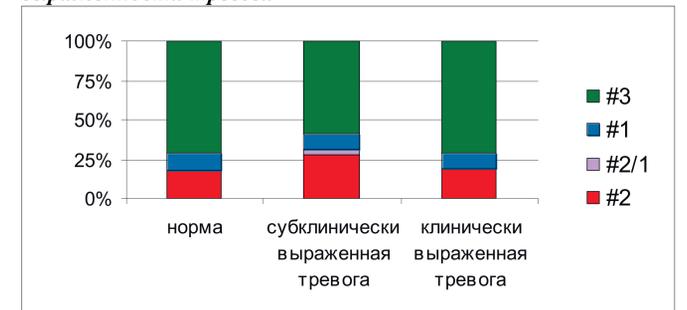
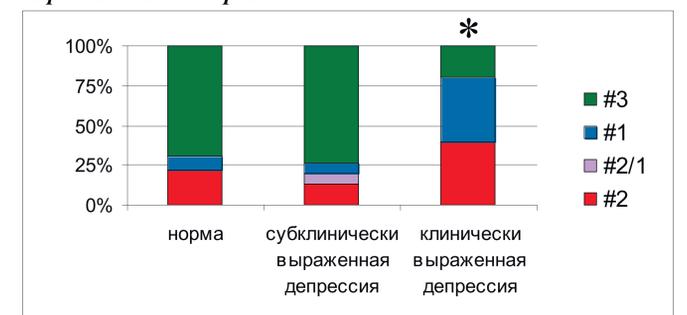


Рис.4. Распределение генотипов в зависимости от выраженности депрессии



Распределение генотипов не отличалось при разной степени выраженности тревоги (рис.3). У больных РМЖ с клинически выраженной депрессией распределение генотипов достоверно смещалось в сторону большей представленности альтернативных аллелей -238(A)*TNF* (группа #1) и -308(A)*TNF* (группа #2), по сравнению с клинически выраженной депрессией ($\chi^2=6,37$; $df=2$; $p=0,04$) и имело подобную тенденцию при сравнении с субклинически выраженной депрессией ($\chi^2=6,22$; $df=3$; $p=0,1$) (рис.4).

Рис.5. Степень выраженности тревоги

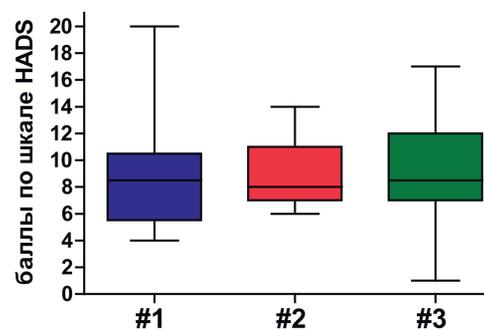
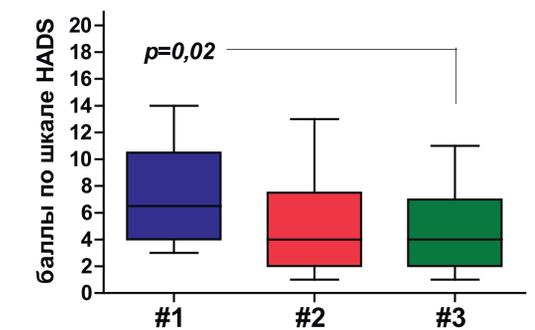


Рис.6. Степень выраженности депрессии



В трех основных генетических группах не обнаружено отличий между средними уровнями тревожности (Т1=9,1 \pm 1,8; Т2=9,0 \pm 0,7; Т3=8,9 \pm 0,5; $p \geq 0,05$) (рис.5). В то же время, средний уровень депрессии был достоверно выше в группе #1 по сравнению с группой #3 (Д1=7,4 \pm 1,4 и Д3=4,6 \pm 0,4, соответственно; $p=0,02$), но не достигла статистически значимых величин при сравнении с группой #2 (Д2=5,2 \pm 0,9; $p=0,2$) (рис.6).

Выводы. Носительство аллеля -238(A)*TNF* (группа #1) сопровождается повышением уровня выраженности депрессии. Дальнейшее наблюдение, а также расширение выборки, позволит оценить прогностическую значимость этих маркеров при РМЖ.