

Ассоциация полиморфизма гена рецептора серотонина 2с с депрессией и показателями качества жизни у пациентов перед операцией коронарного шунтирования

Иноземцева А.А., Помешкина С.А., Аргунова Ю.А., Барбараш О.Л.

Научно-исследовательский институт комплексных проблем сердечно-сосудистых заболеваний (НИИ КПССЗ)
Россия, 650002, г. Кемерово, Сосновый бульвар, 6

РЕЗЮМЕ

Цель. Изучить связи генетического полиморфизма rs6318 гена *HTR2C* с уровнем депрессии и качеством жизни у пациентов перед коронарным шунтированием (КШ).

Материалы и методы. Обследованы 116 пациентов с ишемической болезнью сердца (ИБС) перед КШ (возраст 60 [57; 65] лет). В предоперационном периоде проводилась оценка депрессии с помощью шкалы Бека, качества жизни с применением опросника SF-36, а также проводился забор крови с последующим генотипированием полиморфизма rs6318 гена *HTR2C* методом полимеразно-цепной реакции. Статистическая обработка осуществлялась с использованием пакета программ Statistica 10.0 (StatSoft Inc., США). Во всех случаях нулевую гипотезу отвергали при $p < 0,05$.

Результаты. При анализе связи различных генотипов гена *HTR2C* с уровнем депрессии значимых различий не найдено, однако установлены определенные тенденции ($p = 0,1$). Так, при попарном сравнении различных генотипов обнаружено, что у носителей генотипа CC балл по шкале Бека был выше и составил 12 [8; 19], тогда как у носителей генотипов CG ($p = 0,07$) и GG ($p = 0,08$) он был ниже и составил 3,5 [2; 5] и 8 [0; 25] соответственно. Показатели качества жизни у носителей генотипов CC, CG и GG значимо не различались, однако значение медианы практически по всем показателям опросника (GH, PF, RE, VT) было ниже у носителей генотипа CC. У носителей генотипа CC боль ограничивала их повседневную деятельность больше, чем у носителей генотипа GG ($p = 0,04$). У гомозигот по аллелю C уровень психического здоровья было также ниже, чем у гетерозигот (56 [40; 64] против 82 [72; 92], $p = 0,04$).

Заключение. В настоящем исследовании обнаружены статистически значимые связи различных генотипов полиморфизма rs6318 гена *HTR2C* у пациентов с ИБС с показателями качества жизни.

Ключевые слова: ишемическая болезнь сердца, коронарное шунтирование, депрессия, качество жизни.

Конфликт интересов. Авторы декларируют отсутствие явных и потенциальных конфликтов интересов, связанных с публикацией настоящей статьи.

Источник финансирования. Работа выполнена в рамках фундаментальной темы № 0546-2015-0012 «Мультифокальный атеросклероз и коморбидные состояния. Особенности диагностики, управления рисками в условиях крупного промышленного региона Сибири», № госрегистрации АААА-А16-116011910161-2 от 19.01.2016, утверждена решением Ученого совета НИИ КПССЗ № 12 от 18.12.2015.

Соответствие принципам этики. Всеми пациентами было подписано добровольное информированное согласие. Исследование было одобрено локальным этическим комитетом НИИ КПССЗ (протокол № 20 от 25.01.2011).

Для цитирования: Иноземцева А.А., Помешкина С.А., Аргунова Ю.А., Барбараш О.Л. Ассоциация полиморфизма гена рецептора серотонина 2с с депрессией и показателями качества жизни у пациентов перед операцией коронарного шунтирования. *Бюллетень сибирской медицины*. 2020; 19 (2): 34–40. <https://doi.org/10.20538/1682-0363-2020-2-34-40>.

✉ Аргунова Юлия Александровна, e-mail: argunova-u@mail.ru.

Association of serotonin 2c receptor gene polymorphism with depression and quality of life indicators in patients before coronary artery bypass grafting

Inozemtseva A.A., Pomeshkina S.A., Argunova Yu.A., Barbarash O.L.

Research Institute for Complex Issues of Cardiovascular Diseases
6, Sosnovy Bulv., Kemerovo, 650002, Russian Federation

ABSTRACT

The aim was to study the association of the rs6318 polymorphism of the *HTR2C* gene with the level of depression and quality of life in patients undergoing coronary artery bypass grafting (CABG).

Materials and methods. A total of 116 patients with coronary artery disease (CAD) (age 60 [57; 65] years) were examined before CABG. Depression was assessed in all patients in the preoperative period using the Beck Depression Inventory (BDI). In addition, the quality of life was measured in all patients using the SF-36 questionnaire. Blood samples were collected for the subsequent polymerase chain reaction-based genotyping to detect the rs6318 polymorphism of the *HTR2C* gene. Statistical analysis was performed using the STATISTICA 10.0 software package (StatSoft Inc., USA). The value of $p < 0.05$ was considered statistically significant.

Results. No significant differences were found in the associations between different genotypes of the *HTR2C* gene and depression levels. However, certain trends have been established ($p = 0.1$). Thus, the pairwise comparison of different genotypes reported that carriers of the CC genotype had higher BDI scores (12 [8; 19]), whereas carriers of the CG genotype ($p = 0.07$) and GG genotype ($p = 0.08$) had lower BDI scores (3.5 [2; 5] and 8 [0; 25], respectively). The quality of life among carriers of the CC, CG and GG genotypes did not differ significantly. Nevertheless, the median values of almost all indicators (GH, PF, RE, VT) were lower in carriers of the CC genotype. Carriers of the CC genotype suffered more from pain limiting their daily activities than carriers of the GG genotype ($p = 0.04$). Homozygous C allele carriers demonstrated poorer mental health than heterozygous carriers (56 [40; 64] vs 82 [72; 92], $p = 0.04$).

Conclusions. Reliable associations of different genotypes of the rs6318 polymorphism of the *HTR2C* gene with the quality of life parameters have been found in patients with coronary artery disease.

Key words: coronary artery disease, coronary artery bypass grafting, depression, quality of life.

Conflict of interest. The authors declare no obvious or potential conflicts of interest related to the publication of this article.

Source of financing. The study was performed within the basic research project 0546-2015-0012 “Polyvascular disease and comorbidities. Diagnosis and risk management in a large industrial region of Siberia” (No. AAAA-A16-116011910161-2 of January 19, 2016).

Conformity with the principles of ethics. All patients signed an informed consent. The study protocol and design were approved by the local Ethics Committee of the Research Institute for Complex Issues of Cardiovascular Diseases (Protocol No. 20 of January 25, 2011).

For citation: Inozemtseva A.A., Pomeshkina S.A., Argunova Yu.A., Barbarash O.L. Association of serotonin 2c receptor gene polymorphism with depression and quality of life indicators in patients before coronary artery bypass grafting. *Bulletin of Siberian Medicine*. 2020; 19 (2): 34–40. <https://doi.org/10.20538/1682-0363-2020-2-34-40>.

ВВЕДЕНИЕ

Эффективность операции коронарного шунтирования (КШ) в лечении пациентов с ишемической болезнью сердца (ИБС) давно доказана и не вызывает сомнений [1]. Однако, несмотря на рост технологичности хирургической методики КШ, совершенство-

вание анестезиологического пособия и медикаментозного сопровождения в пред- и постоперационном периодах доля инвалидизации и дезадаптации после КШ остается весьма высокой [2]. Следует помнить, что операция КШ априори не является инвалидирующей процедурой, а направлена на повышение качества жизни (КЖ). Такой диссонанс связан

со множеством причин. Это и отсутствие четких реабилитационных программ на всех этапах реабилитации, и низкая доступность амбулаторно-поликлинического этапа реабилитации [3], а также неготовность самих пациентов участвовать в таких программах реабилитации. Одной из причин такого нежелания может быть наличие депрессии и тревожности у пациентов до и после операции КШ. Кроме того, и сама операция на сердце является мощным стрессогенным фактором для пациента [4]. По данным ряда исследователей, распространенность депрессии и высокой тревожности у пациентов перед оперативным вмешательством на сердце составляет 30–40% [5].

За последние десятилетия выявлено, что личностные характеристики во многом зависят от генетических факторов [6]. С учетом того, что патогенетические механизмы развития депрессии связаны в первую очередь с серотонинергической системой [7], на сегодняшний день активно изучаются гены, связанные с этой системой. А именно большое внимание уделяется гену рецептора серотонина 2с *HTR2C*, расположенному на участке Xq24 и отвечающему за социальное поведение и когниции.

HT2C-рецепторы находятся в наибольшем количестве в полосатом теле, в хориоидальном сплетении, коре головного мозга, гиппокампе, черной субстанции. Показано, что рецепторы 2C контролируют выброс других нейромедиаторов, в частности норадреналина и дофамина. HT2C-рецепторы участвуют в регуляции настроения, тревоги, сексуальных функций, сна, аппетита и сердечно-сосудистой системы [8].

Наиболее изученным полиморфизмом гена *HTR2C* является Cys23Ser (rs6318). При замене гуанина на цитозин происходит изменение в последовательности аминокислот – цистеин заменяется на серин. Считается, что рецепторы носителей генотипа CC обладают связывающей силой в два раза меньше, чем рецепторы гомозигот GG. В связи с этим исследователи полагают, что носители CC в большей степени подвержены развитию депрессивных расстройств [9, 10].

В ряде исследований найдена связь данного полиморфизма с суицидальным поведением [11], алкоголизмом, биполярными психическими расстройствами, шизофренией [12], большими депрессивными расстройствами [13]. Однако имеющиеся литературные данные о вкладе данного полиморфизма в развитие тревожно-депрессивных расстройств у соматических больных достаточно ограничены.

Целью настоящего исследования явилось изучение наличия связей генетического полиморфизма

rs6318 *HTR2C* с уровнем депрессии и качеством жизни у пациентов, готовящихся к операции КШ.

МАТЕРИАЛЫ И МЕТОДЫ

В исследование были включены 116 пациентов со стабильной ИБС, готовящихся к операции КШ в условиях искусственного кровообращения с полной реваскуляризацией миокарда. Из них 95 (82%) мужчин и 21 (18%) женщина. Медиана возраста составила 60 [57; 65] лет. Критериями исключения являлись: наличие тяжелой соматической патологии (острой или хронической почечной, печеночной недостаточности, хронических заболеваний легких, заболеваний щитовидной железы, аутоиммунных заболеваний); нежелание участия в генотипировании.

Всем пациентам за 2–7 сут до предстоящего оперативного вмешательства была проведена оценка депрессии с помощью шкалы Бека, а также оценка качества жизни с применением опросника SF-36. Оценивались восемь показателей опросника: физическое функционирование (PF), ролевое функционирование, обусловленное физическим состоянием (RP), интенсивность боли (BP), общее состояние здоровья (GH), жизненная активность (VT), социальное функционирование (SF), ролевое функционирование, обусловленное эмоциональным состоянием (RE) и психическое здоровье (MH). На 3–5-е сут до предстоящего КШ проводился забор крови с последующим генотипированием полиморфизма rs6318 *HTR2C*. Выделение ДНК осуществлялось методом фенол-хлороформной экстракции по Маниатис. Концентрацию полученной ДНК измеряли на спектрофотометре NanoDrop-2000 (Thermo Scientific, США). Генотипирование проводили методом полимеразно-цепной реакции в 96-луночном формате с учетом результатов в режиме реального времени с использованием Taqman-зондов. Равновесие Харди – Вайнберга было соблюдено.

Клинико-anamnestическая характеристика пациентов представлена в табл. 1. Следует отметить, что половина пациентов имели в анамнезе инфаркт миокарда и артериальную гипертензию, четверть пациентов страдали сахарным диабетом.

Всеми пациентами в течение 7 сут до операции принималась стандартная четырехкомпонентная терапия ИБС (антиагреганты, бета-блокаторы, статины, ингибиторы АПФ или блокаторы ангиотензиновых рецепторов). Статистический анализ проводился с помощью программы Statistica 10.0 (StatSoft Inc., США). Распределение данных отличалось от нормального. Данные представлены в виде абсолютных значений и их долей в процентах n (%), а также медианы и интерквартильного размаха $Me [Q_1; Q_3]$.

Таблица 1

Клинико-anamnestическая характеристика пациентов, готовящихся к коронарному шунтированию	
Показатель	Значение
Возраст, лет, <i>Me</i> [Q_1 ; Q_3]	60 [57; 65]
ИМТ, кг/м ² , <i>Me</i> [Q_1 ; Q_3]	28,5 [26,5; 30,7]
EuroScore 2, %, <i>Me</i> [Q_1 ; Q_3]	1,68 [1,27; 1,98]
Длительность ИБС, лет, <i>Me</i> [Q_1 ; Q_3]	4 [1; 8]
Наличие АГ, <i>n</i> (%)	95 (47)
Длительность АГ, лет, <i>Me</i> [Q_1 ; Q_3]	10 [5; 15]
ФК стенокардии перед операцией, <i>n</i> (%):	
– 0;	6 (5)
– I;	6 (5)
– II;	79 (68)
– III	25 (22)
ФК ХСН, <i>n</i> (%):	
– I;	12 (10)
– II;	95 (82)
– III	9 (8)
Инфаркт миокарда в анамнезе, <i>n</i> (%)	64 (55)
ОНМК в анамнезе, <i>n</i> (%)	6 (5)
СД в анамнезе, <i>n</i> (%)	29 (25)
ФВ ЛЖ, %, <i>Me</i> [Q_1 ; Q_3]	60 [51; 65]

Примечание. АГ – артериальная гипертензия, ФК – функциональный класс, ХСН – хроническая сердечная недостаточность, ОНМК – острое нарушение мозгового кровообращения, ФВ ЛЖ – фракция выброса левого желудочка, ИМТ – индекс массы тела, СД – сахарный диабет.

Межгрупповые различия оценивались с применением процедуры множественных сравнений критерия Краскела – Уоллиса. Различия считались статистически значимыми при $p \leq 0,05$.

РЕЗУЛЬТАТЫ

На первом этапе проводилась оценка распространенности депрессии в изучаемой группе. Большинство пациентов (64%) не имели депрессии (0–9 баллов), 20% имели легкую депрессию (10–15 баллов), 9% – умеренную (16–19 баллов) и 7% – выраженную (20–29 баллов) согласно шкале Бека. Тяжелая депрессия (30–63 балла) в исследуемой группе не наблюдалась. Распределение пациентов в зависимости от генотипа полиморфизма rs6318 представлено в табл. 2.

Таблица 2

Степень депрессии	Генотип		
	GG	CG	CC
Нет	68 (59)	2 (2)	3 (3)
Легкая	22 (19)	0 (0)	2 (1)
Умеренная	10 (8)	0 (0)	1 (1)
Выраженная	7 (6)	0 (0)	1 (1)
Тяжелая	0 (0)	0 (0)	0 (0)

При анализе связи различных генотипов гена *HTR2C* с уровнем депрессии по шкале Бека значимых различий не найдено, однако установлены определенные тенденции ($p = 0,1$). Так, при попарном сравнении различных генотипов обнаружено, что у носителей генотипа *CC* балл по шкале Бека был выше и составил 12 [8; 19], тогда как у носителей генотипов *CG* ($p = 0,07$) и *GG* ($p = 0,08$) он был ниже и составил 3,5 [2; 5] и 8 [0; 25] соответственно. На следующем этапе проведена оценка наличия связей изменения качества жизни с различными генотипами гена *HTR2C*. Значения PF, RP, GH, VT, SF и RE у носителей генотипов *CC*, *CG* и *GG* статистически значимо не различались (табл. 3).

Обращает на себя внимание, что практически по всем показателям опросника (GH, PF, RE, VT) средний балл у носителей генотипа *CC* был ниже, что говорит о худшем состоянии физического и психического здоровья, а отсутствие статистической значимости, вероятно, связано с малой выборкой.

Таблица 3

Показатель	Генотип			<i>p</i>
	GG	CG	CC	
SF	50 [38; 50]	56,5 [50; 63]	50 [38; 63]	0,09
GH	50 [40; 62]	68,5 [55; 82]	40 [35; 52]	0,34
PF	55 [35; 80]	62,5 [30; 95]	50 [30; 60]	0,56
RP	0 [0; 50]	25 [0; 50]	25 [0; 50]	0,99
RE	34 [0; 67]	83,5 [67; 100]	0 [0; 34]	0,42
VT	55 [40; 70]	67,5 [55; 80]	45 [30; 55]	0,36

Найдено, что у носителей генотипа *CC* боль (BP) ограничивала их повседневную деятельность больше, чем у носителей генотипа *GG* ($p = 0,04$). Средний балл составил 41 [31; 62] и был значимо ниже, чем у гомозигот по аллелю G 51 [41; 74]. Также у гомозигот по аллелю C уровень психического здоровья было ниже. Так, у пациентов с этим генотипом балл в разделе МН был значимо ниже, чем у гетерозигот ($p = 0,04$) 56 [40; 64] против 82 [72; 92] (рис.).

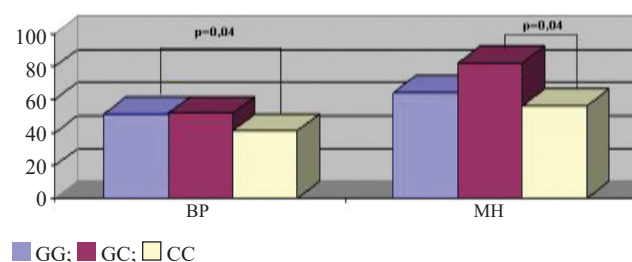


Рисунок. Распределение баллов шкал психического здоровья Mental Health (МН) и интенсивности боли Bodily Pain (BP) в зависимости от генотипов полиморфизма rs6318 гена *HTR2C*

ОБСУЖДЕНИЕ

На сегодняшний день влияние депрессии и тревожности на развитие и неблагоприятное течение ИБС доказано. Еще во Фрамингемском исследовании было найдено, что наличие депрессии коррелирует с развитием ИБС [14].

За последнее десятилетие как в пилотных, так и в масштабных исследованиях найдено, что не только депрессия, но и высокий уровень тревожности влияют на неблагоприятное течение ИБС. Так, в исследовании, проведенном в НИИ комплексных проблем сердечно-сосудистых заболеваний, отмечено, что у пациентов ($n = 807$) с ИБС и признаками мультифокального атеросклероза уровень депрессии и тревожности выше, чем у пациентов с изолированным поражением коронарных артерий [15]. В российском многоцентровом исследовании КООРДИНАТА, проведенном в 2007–2009 гг. в 37 городах России, обнаружено, что высокий уровень тревожности у пациентов с артериальной гипертензией и ИБС повышал риск смерти в течение 1,5 лет на 45% [16].

Больные с ИБС и подвергшиеся КШ, – это особая категория пациентов. С одной стороны, такие пациенты пережили массивное хирургическое вмешательство на сердце с искусственным кровообращением, с другой стороны, данное вмешательство было направлено на улучшение их качества жизни в последующем, а отнюдь не на инвалидизацию. Учитывая такую особенность, данная категория пациентов давно привлекает внимание исследователей с позиции изучения депрессии и тревожности и их влияния на течение послеоперационного периода, а также на ближайший и отдаленный прогнозы. Найдено, что наличие тревожности в дооперационном периоде значительно повышает вероятность смерти, а также развития фибрилляции предсердий, инсульта, инфаркта миокарда и почечной недостаточности в послеоперационном госпитальном периоде [17, 18].

Как было отмечено выше, серотонинергическая система играет важную роль в регуляции социального поведения. Учитывая, что полиморфные локусы генов детерминируют активность продукта, который кодируют, различные полиморфные варианты генов, ответственных за обмен серотонина, в том числе гена *HTR2C*, могут обуславливать развитие депрессии и высокой тревожности [19].

Полиморфизм rs6318 гена *HTR2C* находится в позиции, затрагивающей кодирующий участок гена, в связи с чем может влиять на экспрессию. Существует гипотеза, что у лиц с генотипом *CC* синтезируется белок, имеющий сниженную аффинность к серотонину [20].

В исследовании М.В. Алфимовой и соавт., проведенном у 337 больных шизофренией и 333 психически здоровых людей, уровень тревожности у носителей аллеля *C* был выше, чем у носителей аллеля *G* полиморфизма rs6318 гена *HTR2C*, причем как в группе больных шизофренией, так и в группе психически здоровых лиц [12]. В исследовании Л.А. Левчук и соавт. сравнивали распределение генотипов полиморфизма rs6318 у 22 мужчин с депрессией и 29 соматически и психически здоровых мужчин. Найдено, что генотип *GG* у мужчин с депрессией встречался значительно реже, чем у соматически здоровых мужчин [10].

В настоящем исследовании не обнаружено связи какого-либо генотипа с депрессией. Однако следует отметить, что у лиц с генотипом *CC* регистрировался более высокий уровень депрессии согласно шкале Бека. Отсутствие статистически значимых ассоциаций какого-либо генотипа с наличием депрессии, возможно, объясняется тем фактом, что у большинства исследуемых больных (64%) депрессия не отмечалась.

Показатели качества жизни являются более тонким маркером наличия тревожно-депрессивных расстройств и позволяют выделить категорию пациентов, потенциально опасных с точки зрения развития депрессии в послеоперационном периоде, а также менее комплаентных к медикаментозной терапии и реабилитационным мероприятиям.

У носителей генотипа *CC* средний балл практически по всем показателям опросника SF-36 был ниже, чем у носителей других генотипов. При этом статистически значимо он был ниже для раздела психического здоровья и оценки боли. Схожие данные относительно болевого синдрома получены в исследовании В.Е. Голимбета и соавт., проведенном у 167 пациентов с ИБС, в котором отмечено, что у носителей аллеля *C* полиморфизма rs6318 гена *HTR2C* чаще наблюдались болевая форма ИБС и враждебность, т.е. факторы, предрасполагающие к развитию депрессии [21].

Таким образом, существует тесная связь генетических полиморфизмов с развитием депрессии. Влияние генов на развитие шизофрении, суицидального поведения и больших депрессивных расстройств широко изучается как в мире, так и в России. Однако связь генов с субклинической депрессией и высоким уровнем тревожности у пациентов с соматической патологией и, в частности, с ИБС изучена мало.

ЗАКЛЮЧЕНИЕ

Полученные данные позволяют предположить наличие ассоциации генетического полиморфизма rs6318 гена *HTR2C* с низким качеством жизни у па-

циентов, ожидающих операции КШ, что является неблагоприятным прогностическим признаком для пациентов в послеоперационном периоде. Данный полиморфизм может использоваться для комплексного скрининга пациентов, склонных к депрессии с целью применения лечебно-профилактических мер, направленных на снижение уровня тревожности и депрессии, – занятия в «Школах здоровья», с психологом, консультативно-образовательные беседы с врачом-кардиологом.

ЛИТЕРАТУРА

- Hillis L.D., Smith P.K., Anderson J.L., Bittl J.A., Bridges C.R., Byrne J.G., Cigarroa J.E., Disesa V.J., Hiratzka L.F., Hutter A.M. Jr., Jessen M.E., Keeley E.C., Lahey S.J., Lange R.A., London M.J., Mack M.J., Patel M.R., Puskas J.D., Sabik J.F., Selnes O., Shahian D.M., Trost J.C., Winniford M.D. 2011 ACCF/AHA Guideline for Coronary Artery Bypass Graft Surgery: A Report of the American College of Cardiology Foundation/American Heart Association Task Force on Practice Guidelines. *Circulation*. 2011; 124: 652–735. DOI: 10.1161/cir.0b013e31823c074e.
- Помешкина С.А., Кондрикова Н.В., Крупянко Е.В., Каган Е.С., Барбараш О.Л. Анализ подходов к оценке стойкой утраты трудоспособности у пациентов, подвергшихся коронарному шунтированию. *Кардиология*. 2013; 53 (7): 62–66.
- Аронов Д.М., Бубнова М.Г. Проблемы внедрения новой системы кардиореабилитации в России. *Российский кардиологический журнал*. 2013; 4 (102): 14–22. DOI: 10.15829/1560-4071-2013-4-14-22.
- Бокерия Л.А., Алшибая М.М., Бенделиани Н.Г., Иванов С.Ф., Крымов К.В. Влияние многофакторного подхода к лечению больных ишемической болезнью сердца с различной степенью тяжести хронической сердечной недостаточности на симптомы депрессии после прямой реваскуляризации миокарда (результаты 12-месячного рандомизированного исследования). *Клиническая физиология кровообращения*. 2012; 1: 22–28.
- Ravven S., Bader C., Azar A., Rudolph J.L. Depressive symptoms after CABG surgery: a meta-analysis. *Harv Rev Psychiatry*. 2013; 21 (2): 59–69. DOI: 10.1097/HRP.0b013e31828a3612.
- Van den Berg S.M., de Moor M.H., McGue M., Pettersson E., Terracciano A. on behalf of 79 authors. Harmonization of neuroticism and extraversion phenotypes across inventories and cohorts in the genetics of personality consortium: an application of item response theory. *Behav. Genet*. 2014; 44 (4): 295–313. DOI: 10.1007/s10519-014-9654-x.
- Kiser D., Steemers B., Branchi I., Homberg J.R. The reciprocal interaction between serotonin and social behavior. *Neurosci. Biobehav. Rev*. 2012; 36 (2): 786–798. DOI: 10.1016/j.neubiorev.2011.12.009.
- Heisler L.K., Zhou L., Bajwa P., Hsu J., Tecott L.H. Serotonin 5-HT_{2C} receptors regulate anxietylike behavior. *Genes, Brain and Behavior*. 2007; 6 (5): 491–496. DOI: 10.1111/j.1601-183X.2007.00316.x.
- Бохан Н.А. Иванова С.А., Левчук Л.А. Серотониновая система в модуляции депрессивного и агрессивного поведения. Томск: Иван Фёдоров, 2013: 102.
- Левчук Л.А., Лосенков И.С., Вялова Н.М., Шмиголь М.В., Лебедева Е.В., Симуткин Г.Г., Иванова С.А. Ассоциация полиморфизма гена рецептора серотонина 2C (*HTR2C*) с депрессивными расстройствами. *Фундаментальные исследования*. 2013; 1–2: 299–303.
- Videtic A., Peternelj T.T., Zupanc T., Balazic J., Komel R. Promoter and functional polymorphisms of *HTR2C* and suicide victims. *Genes Brain Behav*. 2009; 8 (5): 541–545. DOI: 10.1111/j.1601-183X.2009.00505.x.
- Алфимова М.В., Голимбет В.Е., Коровайцева Г.И., Абрамова Л.И., Каледа В.Г. Ассоциация полиморфизма *Cys23Ser* гена рецептора серотонина 2c с социальным поведением у больных психозом и здоровых. *Генетика*. 2015; 51 (2): 242–247. DOI: 10.7868/S0016675815010026.
- Massat I., Lerer B., Souery D., Blackwood D., Muir W., Kaneva R., Nöthen M.M., Oruc L., Papadimitriou G.N., Dikeos D., Serretti A., Bellivier F., Golmard J.L., Milanova V., Del-Favero J., Van Broeckhoven C., Mendlewicz J. *HTR2C* (*Cys23Ser*) polymorphism influences early onset in bipolar patients in a large European multicenter association study. *Mol. Psychiatry*. 2007; 12 (9): 797–798. DOI: 10.1038/sj.mp.4002018.
- Eaker E.D., Sullivan L.M., Kelly-Hayes M., D’Agostino R.B.Sr., Benjamin E.J. Tension and anxiety and the prediction of the 10-year incidence of coronary heart disease, atrial fibrillation, and total mortality: The Framingham Offspring Study. *Psychosom. Med*. 2005; 67 (5): 692–710. DOI: 10.1097/01.psy.0000174050.87193.96.
- Сумин А.Н., Моськин М.Г., Безденежных А.В., Корок Е.В., Щеглова А.В. Влияние наличия мультифокального атеросклероза на качество жизни больных с ИБС. *Комплексные проблемы сердечно-сосудистых заболеваний*. 2014; 1: 36–41. DOI: 10.17802/2306-1278-2014-1-36-41.
- Чазов Е.И., Оганов Р.Г., Погосова Г.В., Шальнова С.А., Ромасенко Л.В., Деев А.Д. Клинико-эпидемиологическая программа изучения депрессии в кардиологической практике: у больных артериальной гипертензией и ишемической болезнью сердца (КООРДИНАТА): результаты многоцентрового исследования. *Кардиология*. 2007; 47 (3): 28–37.
- Tully P.J., Pedersen S.S., Winefield H.R., Baker R.A., Turnbull D.A., Denollet J. Cardiac morbidity risk and depression and anxiety: a disorder, symptom and trait analysis among cardiac surgery patients. *Psychol. Health Med*. 2011; 16 (3): 333–345. DOI: 10.1080/13548506.2011.553960.
- Williams J.B., Alexander K.P., Morin J.F., Langlois Y., Noiseux N., Perrault L.P., Smolderen K., Arnold S.V., Eisenberg M.J., Pilote L., Monette J., Bergman H., Smith P.K., Afilalo J. Preoperative anxiety as a predictor of mortality and major morbidity in patients aged >70 years undergoing cardiac surgery. *Am. J. Cardiol*. 2013; 111: 137–142. DOI: 10.1016/j.amjcard.2012.08.060.
- Левчук Л.А., Шмиголь М.В., Иванова С.А. Серотонинергическая система в патогенезе и терапии депрессивных расстройств (обзор литературы). *Сибирский вестник психиатрии и наркологии*. 2012; 2 (71): 75–79.

20. Lappalainen J.H., Long J.C., Virkkunen M., Ozaki N., Goldman D., Linnoila M. HTR2C Cys23Ser polymorphism in relation to CSF monoamine metabolite concentrations and DSM-III-R psychiatric diagnoses. *Biol. Psychiatry*. 1999; 46: 821–826. DOI: 10.1016/s0006-3223(98)00361-8.
21. Голимбет В.Е., Волель Б.А., Ениколопов С.Н., Коровайцева Г.И., Копылов Ф.Ю. Взаимодействие личностного, болевого и генетического факторов при ишемической болезни сердца. *Кардиология*. 2016; 7 (56): 10–13. DOI: 10.18565/cardio.2016.7.10-13.

Сведения об авторах

Иноземцева Анастасия Анатольевна, канд. мед. наук, науч. сотрудник, лаборатория реабилитации, НИИ КПССЗ, г. Кемерово. ORCID 0000-0002-6868-4205.

Помешкина Светлана Александровна, д-р мед. наук, зав. лабораторией реабилитации, НИИ КПССЗ, г. Кемерово. ORCID 0000-0003-3333-216X.

Аргунова Юлия Александровна, канд. мед. наук, науч. сотрудник, лаборатория реабилитации, НИИ КПССЗ, г. Кемерово. ORCID 0000-0002-8079-5397.

Барбараш Ольга Леонидовна, д-р мед. наук, профессор, член-корр. РАН, директор НИИ КПССЗ, г. Кемерово. ORCID 0000-0002-4642-3610.

(✉) **Аргунова Юлия Александровна**, e-mail: argunova-u@mail.ru.

Поступила в редакцию 25.04.2019

Подписана в печать 25.12.2019