

# 2017 Том 10 No. 51

## Ткаченко Г.А., Маливанова Т.Ф. Зависимость ситуационной тревоги и депрессии от полиморфизма -238(G/A)TNF у операбельных больных раком молочной железы



ТКАЧЕНКО Г.А., МАЛИВАНОВА Т.Ф. ЗАВИСИМОСТЬ СИТУАЦИОННОЙ ТРЕВОГИ И ДЕПРЕССИИ ОТ ПОЛИМОРФИЗМА -238(G/A)TNF У ОПЕРАБЕЛЬНЫХ БОЛЬНЫХ РАКОМ МОЛОЧНОЙ ЖЕЛЕЗЫ

English version: [Tkachenko G.A., Malivanova T.F. The dependence of situational anxiety and depression from -238\(G/A\)TNF polymorphism in operable breast cancer patients](#)

Российский онкологический научный центр им. Н.Н.Блохина, Москва, Россия

[Сведения об авторах](#)

[Литература](#)

[Ссылка для цитирования](#)

Депрессия является распространенным психическим расстройством среди онкологических больных. В патофизиологии депрессии важную роль играет фактор некроза опухоли (TNF). Ген *TNF* имеет однонуклеотидные полиморфизмы -308(G/A) и -238(G/A), которые влияют на уровень продукции белка TNF. Данные об ассоциации полиморфизмов *TNF* с депрессией противоречивы и касаются в основном -308(G/A), тогда как -238(G/A) в этом отношении практически не изучен. Целью работы было определение зависимости выраженности ситуационной тревоги и депрессии от полиморфизмов -308(G/A) и -238(G/A) гена *TNF* и клинических характеристик больных раком молочной железы (РМЖ). Было исследовано 112 женщин в возрасте от 27 до 76 лет (средний возраст 53,3 года) в первые дни пребывания в клинике, до проведения операции. Диагностическая процедура осуществлялась в рамках клинического метода на основе непосредственного обследования больных и включала анализ психического состояния, субъективных и объективных анамнестических сведений, медицинской документации. Психическое состояние определяли при помощи Госпитальной шкалы тревоги и депрессии (HADS). Определение полиморфизмов проводили методом ПЦР на ДНК из лейкоцитов венозной крови. В общей группе повышенный уровень тревоги был выявлен у 60,7%, повышенный уровень депрессии – у 31,3% пациентов. Повышенный уровень тревоги и депрессии ассоциировался с полиморфизмом -238(G/A) гена *TNF*, то есть наследственным фактором, но не с клиническими характеристиками онкологического заболевания (возрастом, стадией, степенью злокачественности). Среди носителей -238(AG), по сравнению с носителями -238(GG), было достоверно выше как число женщин с выраженной депрессией (66,7% и 29,0%;  $p = 0,03$ ), так и средний балл HADS-D ( $8,9 \pm 2,8$  и  $4,9 \pm 3,6$  соответственно;  $p = 0,0017$ ). Таким образом, определена группа риска пациентов, склонных к реактивной депрессии. Эти результаты указывают на необходимость обязательного психологического сопровождения больных РМЖ и коррекции депрессивного состояния.

**Ключевые слова:** тревога, депрессия, рак молочной железы, фактор некроза опухоли TNF

Депрессия является одним из самых распространенных психических расстройств. Среди онкологических больных депрессивные расстройства обнаруживаются у 8–24% пациентов, в зависимости от метода диагностики выраженности тревоги и депрессии, типа опухоли и фазы лечения онкологического заболевания [Krebbet al., 2014]. В ряде исследований показано, что

депрессия значительно повышает смертность онкологических больных [Satin et al., 2009; Vodermaier et al., 2014; Low, Stanton, 2015; Kanani et al., 2016].

В настоящее время депрессивные состояния рассматривают как некий континуум расстройств так называемого депрессивного спектра, начинающихся по разным причинам, но имеющих сходный финал в виде хронического снижения активности и настроения [Ковпак, Третьяк, 2013]. Причины, вызывающие депрессивное состояние, можно условно поделить на две группы: биологические факторы и психосоциальные. Чем выше роль биологических факторов, тем важнее лечение медикаментами, чем выше роль психосоциальных факторов – тем важнее роль психотерапии. Этот принцип предложен швейцарским психиатром Р.Кielholz в 1972 году и лежит в основе этиопатогенетической классификации депрессий.

В результате психотравмирующих ситуаций возникают не только психогенные депрессии, но и эндогенные депрессии. Но эндогенные депрессии могут возникать и самопроизвольно у лиц с наследственной предрасположенностью. Влияние повторных и массивных психических травм, связанных с пережитой беспомощностью, приводит к серии последовательных физиологических изменений и, в конечном итоге, к повышению уровней гормонов коры надпочечников в крови (гиперкортизолеми), которые осуществляют адаптацию к стрессу. Однако при длительном повышении секреции глюкокортикоидов и действии стресса образующиеся регуляторные белковые молекулы цитокинов способны вызывать повреждения нейронов лимбической системы (так называемый киндлинг-синдром). Впоследствии происходит восстановление поврежденных нейронов при помощи нейротрофического фактора. У предрасположенных личностей повторная стимуляция беспомощности и утрат приводит к постепенному развитию аутоиммунного конфликта (также с участием цитокинов) с образованием антител к нейротрофическому фактору, в результате чего нарушается процесс восстановления нейронов серотонинергических регуляторных мозговых систем. Так запускается депрессия как автономный (эндогенный) процесс [Ковпак, Третьяк, 2013].

Провоспалительный цитокин – фактор некроза опухоли (Tumor Necrosis Factor, TNF) – секретируется, в основном, моноцитами и макрофагами, а его продукция микроглией контролирует гомеостаз в ЦНС. В патофизиологии депрессии TNF активирует гипоталамо-гипофизарно-адреналовую систему, оказывает влияние на метаболизм нейромедиаторов и синаптическую пластичность [Postal, Arpenzeller, 2015]. Ген *TNF* расположен на 6-й хромосоме в высоковариабельном участке генома (6p21.3) и в своей регуляторной области имеет ряд однонуклеотидных полиморфизмов (Single-Nucleotide Polymorphism, SNP). Наиболее изучены замены гуанина на аденин в позициях -238(G/A) и -308(G/A) (rs361525 и rs1800629 соответственно), которые влияют на уровень продукции белка TNF [Hajeer, Hutchinson, 2001]. Данные об ассоциации полиморфизмов *TNF* с депрессией противоречивы [для обзора Vufalino et al., 2013] и касаются в основном -308(G/A), тогда как -238(G/A) в этом отношении практически не изучен.

Целью работы было определение зависимости выраженности ситуационной тревоги и депрессии от полиморфизмов -308(G/A) и -238(G/A) гена *TNF* и клинических характеристик больных раком молочной железы (РМЖ) в предоперационном периоде.

## Методы

### Выборка

Было исследовано 112 женщин в возрасте от 27 до 76 лет (средний возраст 53,3 года), поступивших в хирургическое отделение опухолей молочной железы РОНЦ им. Н.Н.Блохина РАМН в 2014–2015 гг. с диагнозом первичного РМЖ без отдаленных метастазов. При постоперационной патологической верификации для 102 больных был подтвержден диагноз инвазивного РМЖ; 10 опухолей были классифицированы как доброкачественные (5 фиброаденом и 2 листовидные опухоли пограничного типа) или без признаков инвазии (3 карциномы *in situ*) и объединены в группу, обозначенную Д/БПИ. Из историй болезни были получены данные о возрасте, стадии заболевания (по TNM классификации) и степени злокачественности опухоли.

В исследование не включались пациентки: 1) набравшие 0 баллов в тесте HADS-A, 2) при повторной госпитализации (с метастатическим РМЖ, рецидивом РМЖ и после радикальной операции).

## Методики

В исследовании использовались клинический и психологический (психометрический) методы. Диагностическая процедура осуществлялась в рамках клинического метода на основе непосредственного обследования больных и включала анализ психического состояния, субъективных и объективных анамнестических сведений (учитывалась информация, полученная от пациентов, лечащих врачей-онкологов), медицинской документации (истории болезни). Исследование проводилось в первые дни пребывания в клинике, до проведения операции. Психическое состояние определяли при помощи Госпитальной шкалы тревоги и депрессии (Hospital Anxiety and Depression scale, HADS) [Zigmond, 1983]. Уровень тревоги (HADS-A) и депрессии (HADS-D) оценивался в баллах от 0 до 21; 8 и более баллов HADS расценивали как слабо выраженную тревогу или депрессию, более 11 баллов считали клинически выраженной тревогой или депрессией.

Определение аллельных вариантов SNP проводили методами ПЦР на препаратах ДНК, полученных из лейкоцитов венозной крови. Методом ПЦР-ПДРФ определяли полиморфизм -238(G/A) [Malivanova et al., 2013], для генотипирования по сайту -308(G/A) использовали аллель-специфическую ПЦР, как ранее [Маливанова и др., 2012]. Распределение генотипов в выборке получали прямым вычислением. Все полученные распределения не отличались от теоретического распределения по Харди–Вайнбергу (критерий хи-квадрат  $p > 0,05$ ).

Определение концентрации sTNF в сыворотке венозной крови проводили методом ELISA для 82 больных с подтвержденным диагнозом инвазивного РМЖ и, в соответствии с рекомендациями фирмы-производителя ЗАО «Вектор-Бест», повышенным уровнем sTNF считали концентрацию  $>5$  пг/мл.

## Методы анализа данных

При анализе данных группы сравнения формировали в соответствии со стандартными клиническими данными о стадии заболевания и степени злокачественности. Возраст 50 лет использовали как суррогатный возраст менопаузы. Встречаемость больных с признаками тревоги и депрессии в выделенных группах сравнивали точным критерием Фишера. Для вычисления коэффициента корреляции использовали абсолютные значения возраста и концентрации sTNF и балльные значения уровней депрессии и тревоги как непрерывные переменные, применяли непараметрический критерий Спирмена, результаты представляли как  $r$  [95% ДИ]. Средний уровень тревоги и депрессии представляли как средний балл HADS Mean  $\pm$  SD. Сравнение групп по количественным признакам проводили с помощью непарного  $t$ -теста. Для всех критериев использовали двустороннюю оценку, при  $p < 0,05$  различия считали достоверными.

## Результаты и обсуждение

В общей группе ( $N = 112$ ) уровень тревоги имел умеренно-положительную корреляцию с уровнем депрессии ( $r = 0,44$  [0,27; 0,59];  $p < 0,0001$ ). Повышенный уровень тревоги (расценивали как ситуационно обусловленный, поскольку все больные связывали свои переживания с предстоящим хирургическим лечением) был выявлен у 68 пациентов (60,7%), повышенный уровень депрессии – у 35 пациентов (31,3%). При этом в группе больных РМЖ симптомы депрессии обнаруживались на 12,4% чаще, чем в группе Д/БПИ, однако различие не достигало статистически значимого уровня (табл. 1).

Далее мы проводили анализ только для больных с подтвержденным диагнозом РМЖ ( $N = 102$ ). В этой группе несколько чаще симптомы тревоги и депрессии встречались у женщин в возрасте до 50 лет (табл. 1), однако не было установлено корреляции возраста с уровнем тревоги ( $r = -0,049$  [-0,25; 0,15]) и депрессии ( $r = 0,027$  [-0,17; 0,23]).

При группировке по клиническим характеристикам (стадиям заболевания, размеру опухоли, наличию метастазов в регионарные лимфатические узлы (ЛУ) и степени злокачественности)) статистически достоверных различий обнаружено не было (табл. 1). Следует отметить парадоксальное снижение числа женщин с симптомами тревоги от I к III стадии заболевания и аналогичной зависимости от размера опухоли. При этом показатели депрессии для всех групп подобных тенденций не имели (Табл. 1).

**Таблица 1**

Влияние клинических факторов на уровень ситуационной тревоги и депрессии у женщин с подтвержденным диагнозом РМЖ и Д/БПИ опухолями МЖ

Клинические характеристики	Всего	Тревога			Депрессия		
		n *	%	HADS-A Mean ± SD	n *	%	HADS-D Mean ± SD
Д/БПИ	10	6	60,0%	9,1 ± 3,1	2	20,0%	5,6 ± 3,8
РМЖ	102	62	60,8%	8,7 ± 3,8	33	32,4%	5,3 ± 3,7
Возраст							
<50 лет	38	25	65,8%	8,8 ± 3,8	14	36,8%	5,2 ± 3,5
≥50 лет	64	36	56,3%	8,6 ± 3,9	18	28,1%	5,3 ± 3,8
Стадия							
I	26	18	69,2%	9,2 ± 3,8	7	26,9%	5,2 ± 3,0
II	49	30	61,2%	8,7 ± 4,0	18	36,7%	5,7 ± 4,1
III	27	14	51,9%	8,1 ± 3,6	8	29,6%	4,6 ± 3,4
Размер опухоли							
T1	37	26	70,3%	9,1 ± 3,5	11	29,7%	5,5 ± 3,2
T2	48	29	60,4%	8,6 ± 4,1	17	35,4%	5,4 ± 4,2
T3-T4	16	6	37,5%	7,8 ± 3,7	5	31,3%	4,8 ± 3,2
Метастазы							
N0	60	36	60,0%	8,7 ± 3,9	17	28,3%	5,2 ± 3,8
N1	23	17	73,9%	9,5 ± 3,9	10	43,5%	6,0 ± 3,4
N2-N3	19	9	47,4%	7,4 ± 3,4	6	31,6%	4,5 ± 3,5
Степень злокачественности							
G1-G2	75	45	60,0%	8,7 ± 3,9	24	32,0%	5,4 ± 3,7
G3	16	10	62,5%	8,4 ± 3,9	4	25,0%	4,4 ± 3,2
Н.д.	11						

*Примечания.* \* n – число больных РМЖ, набравших ≥ 8 баллов HADS.

При определении полиморфизма гена *TNF* в общей группе (N = 112) носители аллеля -308(A) выявлены в 24,1% случаев (из них 3,6% как гомозигота AA и 20,5% как гетерозигота AG). Носители аллеля -238(A) были выявлены в 8,9% случаев, и только в гетерозиготном варианте.

Данные о влиянии SNP на выраженность тревоги и депрессии женщин с подтвержденным диагнозом РМЖ отражены в таблице 2. Среди носителей аллеля -238(A) было достоверно выше как число женщин с выраженной депрессией, так и средний балл HADS-D, который превышал критическое значение 8 баллов. Аналогично повышены и показатели тревоги.

В отличие от этого при исследовании -308(G/A) все носители гомозиготы AA (4 из 4) имеют клинически выраженную тревогу, а их средний балл HADS-A был выше 11. При этом показатели депрессии не превышают таковые для других генотипов этого полиморфизма. Анализ данных, приведенный в таблице 2, указывает на то, что генотип AA влияет на показатели тревоги по рецессивному типу и не оказывает влияния на выраженность депрессии. Однако эти данные не имеют достаточного уровня достоверности из-за низкой частоты такого генетического варианта.

Поскольку полиморфизмы -238(G/A) и -308(G/A) гена *TNF* физически располагаются на близком расстоянии друг от друга (70 п.о.), было проанализировано влияние комбинированного генотипа -238/-308 на уровень тревоги и депрессии. Полученные данные полностью соответствовали данным для отдельных полиморфизмов *TNF*, а единственный случай носительства А аллеля одновременно в двух сайтах -238/-308 имеет как повышенный уровень тревоги (10 баллов HADS-A), так и повышенный уровень депрессии (9 баллов HADS-D) (табл. 2).

**Таблица 2**

Зависимость уровня ситуационной тревоги и депрессии от полиморфизма гена *TNF* и содержания sTNF в сыворотках крови женщин с подтвержденным диагнозом РМЖ

TNF	Всего	Тревога			Депрессия		
		n *	%	HADS-A Mean ± SD	n *	%	HADS-D Mean ± SD
<b>-238(G/A)TNF</b>							
AG	9	7	77,8%	10,2 ± 4,8	6	66,7% a	8,9 ± 2,8 b
GG	93	55	59,1%	8,5 ± 3,7	27	29,0%	4,9 ± 3,6
<b>-308(G/A)TNF</b>							
AA	4	4 из 4		11,5 ± 2,1	0 из 4		4,8 ± 1,7
AG	22	12	54,5%	8,1 ± 2,9	8	36,4%	4,9 ± 4,2
GG	76	46	60,5%	8,7 ± 4,1	25	32,9%	5,4 ± 3,7
AA+AG	26	16	61,5%	8,6 ± 3,0	8	30,8%	4,8 ± 3,9
AG+GG	98	58	59,2%	8,5 ± 3,8	33	33,7%	5,3 ± 3,8
<b>-238/-308 TNF</b>							
AG/GG	8	6	75,0%	10,3 ± 2,1	5	62,5%	8,9 ± 2,9 c
GG/GG	68	40	58,8%	8,5 ± 3,9	20	29,4%	4,9 ± 3,5
GG/AG	21	11	52,4%	8,0 ± 2,9	7	33,3%	4,7 ± 4,2
GG/AA	4	4 из 4		11,5 ± 2,1	0 из 4		4,8 ± 1,7
AG/AG	1	1 из 1		10,0 ± 0,0	1 из 1		9,0 ± 0,0
<b>sTNF</b>							
Повышенный уровень	36	22	61,1%	8,6 ± 3,7	12	33,3%	5,3 ± 3,8
Нормальный уровень	46	30	65,2%	8,9 ± 3,9	14	30,4%	5,2 ± 3,4

*Примечания.* \* n – число больных РМЖ, набравших  $\geq 8$  баллов HADS;

a AG vs GG  $p = 0,03$ ;

b AG vs GG  $p = 0,0017$ ;

c AG/GG vs GG/GG  $p = 0,0037$ .

При анализе sTNF в сыворотках крови больных РМЖ не выявлено корреляции ни с уровнем тревоги ( $r = -0,0058 [-0,22; 0,21]$ ), ни с уровнем депрессии ( $r = 0,0079 [-0,21; 0,22]$ ). Показатели выраженности тревоги и депрессии для больных с нормальным и повышенным уровнем sTNF также не отличались (табл. 2).

Средняя концентрация цитокина составила 4,95 пг/мл (от 0 до 9,89), что соответствует верхней границе нормы. Это, по-видимому, отражает особенность исследованной выборки, в которой больные находились в стадии подготовки к плановой операции и, соответственно, не могли иметь высокие характеристики воспаления, к которым относится sTNF. Другие авторы при изучении больных РМЖ в постоперационном периоде получили противоречивые данные. Обнаружена ассоциация депрессивного состояния с пониженным уровнем sTNF в период 2–5 дней после операции [Kim et al., 2012] и, напротив, с повышенным уровнем sTNF в период 4–8 недель после операции [Bouchard et al., 2016].

Таким образом, в нашем исследовании наличие повышенного уровня тревоги и депрессии в

предоперационном периоде у больных РМЖ ассоциировано не с клиническими характеристиками заболевания, в том числе sTNF, а с полиморфизмом -238(G/A) гена *TNF*. Поскольку это генетический (наследственный) фактор, то носителей аллеля -238(A) следует отнести к группе риска как пациентов, склонных к реактивной депрессии.

Опубликованные данные об ассоциации полиморфизмов гена *TNF* с депрессией у больных РМЖ немногочисленны, противоречивы и не относятся к -238(G/A) [Kim et al., 2013; Bower et al., 2013; Saad et al., 2014; Miaskowski et al., 2015]. В то же время известно, что полиморфизм -238(G/A), как и -308(G/A), способен влиять на эмоциональную сферу, оказывая нейродегенеративное действие на объем гиппокампа [Vaune et al., 2012].

## Заключение

Выявление и изучение групп риска, склонных к переводу реактивной депрессии в состояние выраженного психического расстройства (клинической депрессии), позволило бы контролировать и своевременно оказывать психологическую помощь таким больным.

Наши собственные исследования показали, что через 1–1,5 года больные, с которыми был проведена психологическая коррекция тревоги и депрессии, социально более адаптированы, чем больные, получившие только медицинскую помощь [Ткаченко, 2008].

## Литература

Ковпак Д.В., Третьяк Л.Л. Депрессия. Диагностика и методы лечения. Техника релаксации на DVD. СПб.: Наука и техника, 2013.

Маливанова Т.Ф., Юрченко В.А., Скоромыслова Е.В., Мазуренко Н.Н. Влияние полиморфизма -308(G/A)TNF на общую выживаемость больных раком молочной железы. Вестник РОНЦ им. Н.Н.Блохина РАМН, 2012, 23(1), 40–44.

Ткаченко Г.А. Динамика личностных особенностей женщин в кризисной ситуации: дис. ... канд. психол. наук. Современная гуманитарная академия, Москва, 2008.

Baune V.T., Konrad C., Grotegerd D., Suslow T., Ohrmann P., Bauer J., Arolt V., Heindel W., Domschke K., Schöning S., Rauch A.V., Sehlmeier Ch., Kugel H., Dannlowski U. Tumor Necrosis Factor Gene Variation Predicts Hippocampus Volume in Healthy Individuals. *Biological Psychiatry*, 2012, Vol. 72, 655–662.

Bouchard L.C., Antoni M.H., Blomberg B.B., Stagl J.M., Gudenkauf L.M., Jutagir D.R., Diaz A., Lechner S., Glück S., Derhagopian R.P., Carver C.S. Postsurgical Depressive Symptoms and Proinflammatory Cytokine Elevations in Women Undergoing Primary Treatment for Breast Cancer. *Psychosomatic Medicine*, 2016, 78(1), 26–37. doi:10.1097/PSY.0000000000000261

Bower J.E., Ganz P.A., Irwin M.R., Castellon S., Arevalo J., Cole S.W. Cytokine genetic variations and fatigue among patients with breast cancer. *Journal of Clinical Oncology*, 2013, Vol. 31, 1656–1661.

Buafalino Ch., Hepgul N., Aguglia E., Pariante C.M. The role of immune genes in the association between depression and inflammation: A review of recent clinical studies. *Brain, Behavior, and Immunity*, 2013, Vol. 31, 31–47. doi:10.1200/JCO.2012.46.2143

Hajeer A.H., Hutchinson I.V. Influence of TNFalpha gene polymorphisms on TNFalpha production and disease. *Human Immunology*, 2001, 62(11), 1191–1199.

Kanani R., Davies E.A., Hanchett N., Jack R.H. The association of mood disorders with breast cancer survival: an investigation of linked cancer registration and hospital admission data for South East England. *Psycho-Oncology*, 2016, Vol. 25, 19–27. doi:10.1002/pon.4037

Kim J.M., Stewart R., Kim S.Y., Kang H.J., Jang J.E., Kim S.W., Shin I.S., Park M.H., Yoon J.H., Park S.W., Kim Y.H., Yoon J.S. A one year longitudinal study of cytokine genes and depression in breast cancer. *Journal of Affective Disorders*, 2013, 148(1), 57–65.

Kim S.Y., Kim J.M., Kim S.W., Shin I.S., Park M.H., Yoon J.H., Choi C., Yoon J.S. Associations between plasma cytokines and depressive mood in patients with breast cancer. *International Journal of Psychiatry Medicine*, 2012, 43(1), 1–17.

Krebber A.M.H., Buffart L.M., Kleijn G., Riepma I.C., de Bree R., Leemans C.R., Becker A., Brug J., van Straten A., Cuijpers P., Verdonck-de Leeuw I.M. Prevalence of depression in cancer patients: a meta-analysis of diagnostic interviews and self-report instruments. *Psycho-Oncology*, 2014, Vol. 23, 121–130. doi:10.1002/pon.3409

Low C.A., Stanton A.L. Activity disruption and depressive symptoms in women living with metastatic breast cancer. *Health Psychology*, 2015, 34(1), 89–92.

Malivanova T.F., Skoromyslova E.V., Yurchenko V.A., Kononenko I.V., Manzyuk L.V., Mazurenko N.N. Analysis of the -238(G/A)TNF polymorphism in breast cancer patients. *Molecular Genetics, Microbiology and Virology*, 2013, Vol. 2, 13–16. doi:10.3103/S0891416813020031

Miaskowski Ch., Elboim Ch., Paul S.M., Mastick J., Cooper B.A., Levine J.D., Aouizerat B.E. Polymorphisms in Tumor Necrosis Factor- $\alpha$  Are Associated With Higher Anxiety Levels in Women After Breast Cancer Surgery. *Clinical Breast Cancer*, 2016, 16(1), 63–71. doi:10.1016/j.clbc.2014.12.001.

Postal M., Appenzeller S. The importance of cytokines and autoantibodies in depression. *Autoimmunity Reviews*, 2015, Vol. 14, 30–35.

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 Ch., Aouizerat B.E., Miaskowski Ch. Cytokine Gene Variations Associated with Subsyndromal Depressive Symptoms in Patients With Breast Cancer. *European Journal of Oncology Nursery*, 2014, 18(4), 397–404. doi:10.1016/j.ejon.2014.03.009

Satin J.R., Linden W., Phillips M.J. Depression as a predictor of disease progression and mortality in cancer patients. *Cancer*, 2009, Vol. 115, 5349–5361.

Vodermaier A., Linden W., Rnic K., Young S.N., Ng A., Ditsch N., Olson R. Prospective associations of depression with survival: a population-based cohort study in patients with newly diagnosed breast cancer. *Breast Cancer Research and Treatment*, 2014, Vol. 143, 373–384.

Zigmond A.S. The Hospital Anxiety and Depression scale. *Acta Psychiatrica Scandinavica*, 1983, 67(6), 361–370.

Поступила в редакцию 19 августа 2016 г. Дата публикации: 22 февраля 2017 г.

### [Сведения об авторах](#)

*Ткаченко Галина Андреевна.* Кандидат психологических наук, медицинский психолог, НИИ клинической онкологии, Российский онкологический научный центр им. Н.Н.Блохина, Министерство здравоохранения Российской Федерации, Каширское шоссе, д. 24, 1154786 Москва, Россия.  
E-mail: [mitg71@mail.ru](mailto:mitg71@mail.ru)

*Маливанова Татьяна Федоровна.* Кандидат медицинских наук, старший научный сотрудник, лаборатория онкогеномики, НИИ канцерогенеза, Российский онкологический научный центр им. Н.Н.Блохина, Министерство здравоохранения Российской Федерации, Каширское шоссе, д. 24, 1154786 Москва, Россия.  
E-mail: [tmalivanova@yandex.ru](mailto:tmalivanova@yandex.ru)

[Ссылка для цитирования](#)

Стиль psystudy.ru

Ткаченко Г.А., Маливанова Т.Ф. Зависимость ситуационной тревоги и депрессии от полиморфизма -238(G/A)TNF у операбельных больных раком молочной железы. Психологические исследования, 2017, 10(51), 4. <http://psystudy.ru>

Стиль ГОСТ

Ткаченко Г.А., Маливанова Т.Ф. Зависимость ситуационной тревоги и депрессии от полиморфизма -238(G/A)TNF у операбельных больных раком молочной железы // Психологические исследования. 2017. Т. 10, № 51. С. 4. URL: <http://psystudy.ru> (дата обращения: чч.мм.гггг).

[Описание соответствует ГОСТ Р 7.0.5-2008 "Библиографическая ссылка". Дата обращения в формате "число-месяц-год = чч.мм.гггг" – дата, когда читатель обращался к документу и он был доступен.]

Адрес статьи: <http://psystudy.ru/index.php/num/2017v10n51/1379-tkachenko51.html>

[К началу страницы >>](#)