

ГЕНЕТИКА, ПРОТЕОМИКА И МЕТАБОЛОМИКА GENETICS, PROTEOMICS AND METABOLOMICS

DOI: 10.29413/ABS.2018-3.3.17

УДК 616.12-008.331.1-053.7

Косовцева А.С., Рычкова Л.В., Колесникова Л.И., Поляков В.М., Байрова Т.А.

ПОЛИМОРФИЗМ – 141C INS/DEL ГЕНА D₂-ДОФАМИНЕРГИЧЕСКОГО РЕЦЕПТОРА КАК МАРКЕР РАННЕГО РАЗВИТИЯ ЭССЕНЦИАЛЬНОЙ АРТЕРИАЛЬНОЙ ГИПЕРТЕНЗИИ У ПОДРОСТКОВ

ФГБНУ «Научный центр проблем здоровья семьи и репродукции человека»
(664003, г. Иркутск, ул. Тимирязева, 16, Россия)

Обоснование. Актуальность поиска генетических маркеров эссенциальной артериальной гипертензии (ЭАГ) не вызывает сомнения. Важность изучения полиморфизмов генов дофаминергической системы определяется, прежде всего, плейотропным влиянием дофамина на разные системы и функции организма.

Целью данного исследования явилось определение ассоциаций полиморфизма -141C I/D D₂-дофаминергического рецептора (DRD2) с параметрами психовегетативного статуса и показателями деятельности сердечно-сосудистой системы у подростков с ЭАГ.

Методы. На базе клиники ФГБНУ «Научный центр проблем здоровья семьи и репродукции человека» обследовано 110 европеоидов мужского пола 14–17 лет ($15,92 \pm 1,12$) с диагнозом ЭАГ. Проведено психологическое тестирование, клиникоортопроба, эхокардиография, суточное мониторирование АД, генотипирование.

Результаты. II-генотип ассоциирован с повышением гипертимных черт личности (шкала Мини-СМИЛ 9 составила 4,2 (4–5) у носителей II-генотипа и 4,0 (3–4) – у носителей ID и DD-генотипов, $p = 0,024$), астеносимпатикотоническим вариантом вегетативного обеспечения и нагрузкой давлением (фракция выброса у носителей II-генотипа составила $71,47 \pm 5,98$ % и $68,44 \pm 6,01$ % – у носителей ID и DD-генотипов, $p = 0,044$; время гипертензии систолического АД у носителей II-генотипа – 35,50 (20,5–51,5) и 18,30 (6,5–32) – у носителей ID и DD-генотипа, $p = 0,010$; время гипертензии диастолического АД у носителей II-генотипа составило 13 (7,85–26,5), при этом у носителей ID и DD-генотипа – 2 (0,9–11), $p = 0,002$).

Заключение. Полиморфизм -141C I/D DRD2 ассоциирован с нарушениями важных показателей психовегетативного статуса и сердечно-сосудистой системы, в том числе с циркадной организацией АД, что позволяет рассматривать его как маркер раннего развития ЭАГ у подростков.

Ключевые слова: подростки, эссенциальная артериальная гипертензия, –141C I/D DRD2, психология, вегетативный статус

Для цитирования: Косовцева А.С., Рычкова Л.В., Колесникова Л.И., Поляков В.М., Байрова Т.А. Полиморфизм -141C Ins/Del гена D₂-дофаминергического рецептора как маркер раннего развития эссенциальной артериальной гипертензии у подростков. Acta biomedica scientifica, 3 (3), 108-115, DOI 10.29413/ABS.2018-3.3.17.

THE – 141C INS/DEL POLYMORPHISM OF THE D₂-DOPAMINERGIC RECEPTOR GENE AS A MARKER OF EARLY DEVELOPMENT OF ESSENTIAL ARTERIAL HYPERTENSION IN ADOLESCENTS

Kosovtseva A.S., Kolesnikova L.I., Rychkova L.V., Polyakov V.M., Bairova T.A.

Scientific Centre for Family Health and Human Reproduction Problems
(ul. Timiryazeva 16, Irkutsk 664003, Russian Federation)

Background. The relevance of the search for genetic markers of essential hypertension (EH), is beyond doubt. The importance of research of dopaminergic system genes consists primarily of pleiotropic effects of dopamine on different systems and functions of the body. The aim of this study was to identify the association of polymorphism -141C I/D D₂-dopaminergic receptor (DRD2) with parameters of psycho-vegetative status and cardiovascular system indicators in adolescents with EH.

Methods. We carried out an investigation of 14–17-year old (15.92 ± 1.12) Caucasian male patients with EH ($n = 110$) in clinic of Scientific Centre for Family Health and Human Reproduction Problems. Psychological testing, clinoorthostatic test, ambulatory blood pressure monitoring (ABPM), and genotyping have been carried.

Results. II-genotype is associated with higher «hypomania» personality traits (scale 9 of Mini-SMIL was 4.2 (4–5) in carriers of the II-genotype and 4.0 (3–4) in ID and DD-genotype carriers, $p = 0.024$), asthenosympathicotonic variant of autonomic support and pressure load (ejection fraction in carriers of the II-genotype was 71.47 ± 5.98 % and 68.44 ± 6.01 % in ID and DD-genotype carriers, $p = 0.044$, time of systolic blood pressure hypertension in carriers of the II-genotype – 35.50 (20.5–51.5) and 18.30 (6.5–32) – in ID and DD-genotype carriers, $p = 0.010$, the time of diastolic blood pressure hypertension in II-genotype carriers was 13 (7.85–26.5) and 2 (0.9–11) – in ID and DD-genotype carriers, $p = 0.002$).

Conclusion. -141C I/D DRD2 polymorphism is associated with disorders of important indicators of psycho-vegetative status and cardiovascular system, including circadian organization of blood pressure, which allows considering it as a marker of early development of EH in adolescents.

Key words: adolescents, essential hypertension, -141C I/D DRD, psychology, vegetative status

For citation: Kosovtseva A.S., Kolesnikova L.I., Rychkova L.V., Polyakov V.M., Bairova T.A. The -141c Ins/Del polymorphism of the D₂-dopaminergic receptor gene as a marker of early development of essential arterial hypertension in adolescents. Acta biomedica scientifica, 3 (3), 108-115, DOI 10.29413/ABS.2018-3.3.17.

ВВЕДЕНИЕ

Актуальной проблемой современной науки является изучение механизмов развития эссенциальной артериальной гипертензии (ЭАГ). Доказано, что истоки ЭАГ лежат в детско-подростковом возрасте. Эмоциональный стресс представляется важным фактором повышения артериального давления и ЭАГ [3]. При этом черты личности и сформированные эмоционально-поведенческие паттерны определяют важность стрессорного события и обосновывают использование эффективного копинга. Описаны такие эмоционально-личностные особенности взрослых пациентов с ЭАГ, как депрессивность [14], тревожность [23]. Однако интерес представляют эмоционально-личностные черты подростков на этапе закрепления гипертензивных реакций на эмоциональные стрессоры. Более того, в молодом возрасте эмоциональный стресс приводит к перестройке функционирования вегетативной нервной системы в сторону активации симпатической нервной системы [6], избыточно нагружая сердечно-сосудистую систему.

Устойчивость к эмоциональным стрессам вариабельна и определяется, в том числе, генетической предрасположенностью. Существует ряд генов, определяющих разные звенья патогенеза ЭАГ [4, 5]. К генам, вовлечённым, с одной стороны, в развитие эссенциальной артериальной гипертензии и, с другой, детерминирующим личностные черты, относят ген D₂-дофаминергического рецептора. Важность изучения D₂-рецепторов в отношении ЭАГ определяется их широкой представленностью в органах и системах, включая головной мозг и симпатические ганглии кровеносных сосудов и сердца, обеспечивая плейотропный эффект в результате стимуляции данных рецепторов.

К настоящему времени описано 7828 полиморфизмов гена D₂-дофаминергического рецептора (DRD2) [15]. Одним из наиболее изученных является полиморфизм -141C Ins/Del (rs 1799732), локализованный в промоторном 5'UTR-регионе DRD2. Согласно A. Parsian [20], Del-аллель ассоциирован со снижением уровня экспрессии гена и содержания белка рецептора DRD2. Кибитов А.О. и соавт. [2] предполагают, что результирующим эффектом носительства Del-аллеля может быть общее ослабление рецепторной функции DRD2 рецептора при избытке самого дофамина. Между тем, согласно другим исследователям, полиморфизм rs 1799732 ассоциирован с плотностью D₂₅ рецепторов («short» изоформа пресинаптических D₂-рецепторов), найдено увеличение количества D₂₅-рецепторов в стриатуме у пациентов с Del-аллелем [17], однако, некоторые исследования отрицают

данную взаимосвязь [22]. Указанный эффект по данным T. Arinami и соавт. определяется тем, что Del-аллель связан с транскрипционной активностью DRD2-промотора, который и вызывает повышение плотности дофаминовых рецепторов в нервных терминалях [11]. Стимуляция D₂₅, наступающая вследствие повышения концентрации дофамина в межсинаптическом пространстве, приводит к обратному депонированию везикул с дофамином в пресинаптическую терминаль [13]. Однако существует иная точка зрения на детерминацию нейрональных процессов изучаемым полиморфизмом. Bergson C. и соавт. утверждают о влиянии полиморфизма -141C I/D DRD2 на дофамин-рецепторные взаимодействующие белки (DRIPs – dopamine receptor interacting proteins), которые и вызывают психопатологию [12].

Вставка (инсерция) или удаление (делеция) нуклеотида C в позиции 141 в промоторной части DRD2 способны определять плотность пресинаптических D₂-рецепторов и вариативность фенотипических проявлений [17].

Таким образом, целью данного исследования явилось определение ассоциации полиморфизма -141C гена D₂-дофаминергического рецептора (DRD2) с параметрами психовегетативного статуса и показателями деятельности сердечно-сосудистой системы у подростков с ЭАГ.

МЕТОДЫ ИССЛЕДОВАНИЯ

Исследование поперечное. Данная работа проведена в рамках госбюджетной темы ФГБНУ «Научный центр проблем здоровья семьи и репродукции человека» (г. Иркутск) № 01201282420 «Закономерности формирования психосоматических расстройств у школьников с учётом различных средовых условий и этнической принадлежности». Авторы данной статьи подтвердили отсутствие иной финансовой поддержки, о которой необходимо сообщить.

Программа обследования включала психологическое тестирование (110 подростков), исследование вегетативного статуса с помощью активной клиноортостатической пробы (КОП) по методике Шеллонга (63 подростка), эхокардиографию (110 подростков), суточное мониторирование артериального давления (СМАД, 110 подростков), клинико-лабораторное обследование, в т.ч. генотипирование (100 подростков).

Мониторное наблюдение АД осуществлялось в течение 24 часов с помощью портативного аппарата для суточного мониторинга АД «Oscar 2» для системы «OXFORD Medilog Prima» (Великобритания).

Эхокардиография выполнялась на аппарате «Алока SSD 1400» (Япония).

Психодиагностическое тестирование включало оценку шкалы реактивной и личностной тревожности по Спилбергеру – Ханину, опросника агрессивности Басса – Дарки, Мини-СМИЛ (сокращённый многофакторный метод исследования личности, являющегося адаптированным вариантом теста ММПИ (Minnesota Multiphasic Personality Inventory)).

Геномную ДНК выделяли из лимфоцитов периферической крови с помощью набора для выделения ДНК «ДНКСорб-В» («Центральный научно-исследовательский институт эпидемиологии» (г. Москва) согласно инструкциям производителя. Генотипирование полиморфизма *-141C I/D* гена *DRD2* осуществляли методом полимеразной цепной реакции полиморфизма с использованием наборов, произведённых в Государственном научно-исследовательском институте генетики. Геномную ДНК, выделенную из лейкоцитов, амплифицировали с помощью ПЦР с использованием следующих праймеров: 5'-CAACCCTGGCTTCTGAGTCC и 5'-GAGCTGTACCTCCTCGGCGATC. Конечная детекция осуществлялась методом вертикального электрофореза в полиакриламидном геле.

Статистическую обработку проводили с помощью программ «Statistica 6.1.» (StatSoft, USA). Для определения соответствия выборки нормальному распределению использовали критерий Шапиро – Уилка. Если параметр соответствовал нормальному распределению, то для его описания использовали среднее (*M*) и стандартное отклонение (*StDev*). Для количественных данных, не подчиняющихся нормальному закону распределения, рассчитывали медиану (*Me*) и квартили (25 % и 75 %). Для сравнения групп по количественному признаку или признаку, измеряемому в порядковой шкале, использовали непараметрический критерий Манна – Уитни. При анализе межгрупповых различий при нормальности закона распределения использовали *t*-критерий Стьюдента. Для сравнения двух групп по качественному признаку использовался критерий χ^2 .

ГРУППЫ ПАЦИЕНТОВ

Обследовано 110 подростков мужского пола с диагнозом «эссенциальная артериальная гипертензия» (ЭАГ) в возрасте от 14 до 17 лет ($15,92 \pm 1,12$ года). Все подростки обратились в клинику ФБГНУ «Научного центра проблем здоровья семьи и репродукции человека» в связи с повышением артериального давления с сентября 2012 г. по декабрь 2016 г. В процессе опроса устанавливалась этническая принадлежность не менее трёх поколений. Все обследованные подростки русской национальности.

Верификация ЭАГ проводилась в соответствии с диагностическими критериями «The Fourth report on the Diagnosis, Evaluation, and Treatment of High Blood Pressure in Children and Adolescents» (1996). Все участники исследования, их родители (опекуны) были осведомлены о научной стороне проблемы и дали согласие на участие в дальнейшей совместной работе. Данное исследование одобрено этическим комитетом ФБГНУ «Научный центр проблем здоровья семьи и репродукции человека». В работе с подростками соблюдались этические принципы, предъявляемые

Хельсинской Декларацией Всемирной Медицинской Ассоциацией (World Medical Association Declaration of Helsinki) 1964 г. в редакции 2013 г. (изменения внесены на 64-й Генеральной Ассамблее ВМАЮ, Бразилия) и с п. 5 ст. 24 «Права несовершеннолетних» Основ законодательства Российской Федерации об охране здоровья граждан от 22 июля 1993 г. № 5487-1 (с изменениями от 20 декабря 1999 г.).

РЕЗУЛЬТАТЫ

В процессе исследования у подростков с ЭАГ выявлены все три генотипа полиморфизма *-141C I/D* гена *DRD2*: *II*, *ID*, *DD* с частотой 75,5 % ($n = 83$); 21,8 % ($n = 24$) и 2,7 % ($n = 3$). Частота генотипов соответствовала распределению Харди – Вайнберга ($\chi = 0,5972$ d.f. = 1, $p > 0,05$). Частота *D*-аллеля составила $0,1364 \pm 0,02$. При дальнейшем анализе, в связи с малочисленностью выборки пациентов с генотипом *DD*, пациенты-носители *D*-аллели (носители генотипов *ID* и *DD*) объединены в одну группу.

Сравнительный анализ всех изучаемых психологических показателей выявил статистически значимые различия по шкале «Гипертимность» (шкала мини-СМИЛ 9). Более высокий уровень гипертимности регистрируется у носителей *II*-генотипа, по сравнению с носителями *Del*-аллеля (табл. 1).

При оценке результатов анализа взаимосвязи полиморфизма *-141C I/D* гена *DRD2* и показателей КОП выявлены статистически значимые различия вегетативного обеспечения (ВО) у подростков с ЭАГ – носителей разных генотипов изучаемого полиморфного локуса (табл. 2)

Показано статистически значимое превышение частоты встречаемости асимпатикотонического варианта ВО у пациентов-носителей *Del*-аллеля, по сравнению с пациентами – гомозиготами *Ins/Ins*. У пациентов – гомозигот по *Ins*-аллелю, по сравнению с носителями *DD*-генотипа, статистически значимо чаще встречался астеносимпатикотонический вариант ВО.

При анализе взаимосвязи между параметрами центральной и периферической гемодинамики и вариантами генотипов полиморфизма *-141C I/D DRD₂*, показан более высокий уровень фракции выброса (ФВ) у подростков с ЭАГ – носителей *II*-генотипа, по сравнению с подростками-носителями *Del*-аллеля ($71,47 \pm 5,98$ % и $68,44 \pm 6,01$ %, соответственно, $p = 0,044$). Необходимо отметить, что в обеих группах значения ФВ находились в пределах референсных значений.

Анализ параметров суточного ритма артериального давления (АД) выявил статистически значимые различия индекса времени гипертензии как систолического АД (САД), так и диастолического АД (ДАД) (табл. 3). При этом время гипертензии САД и ДАД в течение суток выше у носителей *II*-генотипа в сравнении с носителями делетированного аллеля.

ОБСУЖДЕНИЕ

В полученных нами результатах показана взаимосвязь полиморфизма *-141C I/D DRD2* с изменениями

Таблица 1
Взаимосвязь генотипов полиморфизма -141 C I/D гена DRD2 с психоэмоциональными параметрами у подростков с ЭАГ

Table 1
Interrelation of genotypes of -141 C I/D polymorphism of DRD2 gene with psycho-emotional parameters in adolescents with EH

Психологический показатель	Генотипы		p
	II (n = 83) Me (25%-75%) M ± StD	ID + DD (n = 27) Me (25%-75%) M - StD	
Мини-СМИЛ 1 (ипохондричность)	2 (1-3)	2 (1-2)	0,287
Мини-СМИЛ 2 (депрессия)	1 (0-2)	1 (0-2)	0,325
Мини-СМИЛ 3 (эмоционально-вегетативная неустойчивость)	1 (1-2)	1 (1-2)	0,890
Мини-СМИЛ 4 (возбудимость)	3 (2-4)	2 (2-3)	0,204
Мини-СМИЛ 5 (особенности межличностного общения)	2 (1-2)	1 (1-2)	0,662
Мини-СМИЛ 6 (ригидность, конфликтность)	3 (2-4)	2 (1,25-3)	0,294
Мини-СМИЛ 7 (тревожность)	1 (0,5-2)	1,5 (1-2)	0,645
Мини-СМИЛ 8 (шизотимность)	2 (1-3)	2,5 (1-3)	0,076
Мини-СМИЛ 9 (гипертимность)	4,2 (4-5)	4 (3-4)	0,024
Мини-СМИЛ 0 (интроверсия)	1 (0-2)	0(0-2)	0,379
Реактивная тревожность	37,48 ± 12,29	37,89 ± 8,65	0,208
Личностная тревожность	43 (34,5-48)	42,5 (36,25-48)	0,940
Физическая агрессия	5 (4-6,5)	6 (5-6)	0,344
Косвенная агрессия	4 (3-5)	5 (4-5,75)	0,116
Раздражение	5 (3-6)	5 (4-6)	0,152
Негативизм	3 (2-4)	3 (2-4)	0,447
Обида	3 (2-5)	3,5 (2-4,75)	0,977
Подозрительность	6 (4-7)	5 (4,25-6)	0,518
Вербальная	8 (6-9)	7 (5-8,75)	0,448
Чувство вины	5 (4-7)	4,5 (3,25-6)	0,283
Индекс враждебности	9 (7-11)	8,5 (6,25-11,75)	0,661
Индекс агрессивности	16 (13-20)	19 (14-21)	0,310

Таблица 2
Распределение вариантов вегетативного обеспечения среди носителей разных генотипов полиморфизма -141 C I/D гена DRD2

Table 2
Distribution of vegetative provision variants among carriers of different genotypes of -141 C I/D polymorphism of DRD2 gene

Варианты вегетативного обеспечения	Абс. (%)	Генотипы		p
		II, абс. (%)	ID + DD, абс. (%)	
Нормативный	4 (6,3 %)	3 (6,3 %)	1 (6,7 %)	0,954
Гиперсимпатикотонический	5 (7,9 %)	4 (8,3 %)	1 (6,7 %)	0,385
Астеносимпатикотонический	17 (27,0 %)	16 (33,3 %)	1 (6,7 %) *	0,042
Асимпатикотонический	15 (23,8 %)	8 (16,7 %)	7 (46,7 %) *	0,017
Гипердиастолический	22 (34,9 %)	17 (35,4 %)	5 (33,3 %)	0,883

Примечание. * – различия между группами статистически значимы (p < 0,05).

эмоционально-личностной сферы и вегетативного статуса, а также изменением центральной гемодинамики и циркадной организации АД у подростков мужского пола с ЭАГ.

Носительство гомозиготного II-генотипа предрасполагает к формированию более высоких гипертимных черт у подростков с ЭАГ. Собчик Л.Н. указывает, что в целом гипертимные формы поведения характерны для лиц подросткового возраста,

что проявляется в их общительности, чрезмерной живости и эмоциональности [8], однако данные черты проявляются как устойчивые тенденции и во взрослом возрасте. Наряду с этим, лица с выраженными гипертимными чертами имеют «гипертрофированный дух противоречия», проявляющийся в придирчивости, раздражительности и гневливости в ответ на возражение или упрек [9]. Более того, девиантные формы поведения гипертимных лично-

Таблица 3
Взаимосвязь генотипов полиморфизма -141C I/D гена DRD2 с параметрами САМД у подростков с ЭАГ
Table 3
Interrelation of genotypes of -141C I/D polymorphism of DRD2 gene with AMBP parameters in adolescents with EH

Показатели САМД	Генотипы		p
	II (n = 83) Me (25% ^{oo} -75% ^{oo}) M ± StD	ID + DD (n = 27) Me (25% ^{oo} -75% ^{oo}) M ± StD	
САД среднесуточное, мм рт. ст.	133 (129-138)	131,5 (125-137,5)	0,081
ДАД среднесуточное, мм рт. ст.	70 (67-75)	70,5 (67-75,25)	0,732
САД среднедневное, мм рт. ст.	143 (133-157)	141 (129-152)	0,701
ДАД среднедневное, мм рт. ст.	75 (70-78)	74 (69,5-77,5)	0,698
САД средненочное, мм рт. ст.	125 (111-142)	124 (110-142,5)	0,449
ДАД средненочное, мм рт. ст.	72,5 (69-76)	72 (67,5-76)	0,965
ИВ САД суточный, %	35,50 (20,5-51,5)	18,30 (6,5-32)	0,010
ИВ САД днём, %	37 (23-52,5)	22,05 (11-56)	0,094
ИВ САД ночью, %	29 (12,5-54)	18,5 (0-39,5)	0,097
ИВ ДАД суточный, %	13 (7,85-26,5)	2 (0,9-11)	0,002
ИВ ДАД днём, %	11 (4,1-20)	6,75 (2,5-17)	0,162
ИВ ДАД ночью, %	9 (0-27,15)	6,5 (0-21,25)	0,277
СИ САД, %	12,99 ± 5,25	12,98 ± 5,31	0,283
СИ ДАД, %	20,72 ± 6,39	20,72 ± 6,44	0,678
СИ ЧСС, %	24,87 ± 7,81	25,05 ± 7,71	0,876
КВ САД днём, %	8,9 (8,2-9,9)	9,3 (8,5-10,2)	0,305
КВ САД ночью, %	9,1 (7,4-10,6)	9 (7,5-9,6)	0,460
КВ ДАД днём, %	13,8 (12,3-16,7)	14,9 (10,9-15,9)	0,687
КВ ДАД ночью, %	13,82 ± 3,89	13,82 ± 3,94	0,694

Примечание. САД – систолическое артериальное давление; ДАД – диастолическое артериальное давление; ИВ – индекс времени; СИ – суточный индекс; КВ – коэффициент вариабельности.

стей проявляются в импульсивности, тяге к риску и антисоциальной среде, склонности к употреблению спиртного [7].

Литературные данные подтверждают полученные нами результаты. Как известно в формировании зависимого поведения непосредственно участвует система вознаграждения. В связи с чем, L. Al-Eitan с соавт. (2012), исследовавшие 49 полиморфизмов у 220 наркозависимых и 240 здоровых, показали, что изучаемый *rs 1799732 DRD2* играет важную роль в формировании системы награды при наркотической зависимости [10]. Выявлено, что *Ins*-аллель ассоциирован с игровой зависимостью, как способом преодоления негативных эмоций [19].

Наряду с этим ранее проведённые исследования указывают на наличие ассоциации данного полиморфизма с шизофренией, дофаминовая теория генеза которой остаётся актуальной до настоящего времени. При этом литературные данные в отношении ассоциации полиморфизма -141C I/D DRD2 и шизофрении противоречивы – описана протективная роль в отношении шизотимных черт и развития шизофрении как *Del*-аллеля [18, 24], так и *Ins*-аллеля [16, 25]. Установленное другими авторами снижение риска развития шизофрении и шизотимных черт у носителей *Ins*-аллеля согласуется с собственными результатами относительно ассоциации *Ins*-аллеля

с гипертимностью, так как шизотимные черты и негативные симптомы шизофрении, состоящие в эмоциональной скупости, трудностях в общении и социальной отгороженности, противостоят общительности, чрезмерной живости и эмоциональности гипертимных личностей [8].

Анализ вегетативного статуса показал, что пациенты – носители II-генотипа характеризуются недостаточным первичным подключением симпатoadреналовой системы с последующей гиперсимпатической реакцией, что соответствует астеносимпатикотонии [1]. Можно предположить, что *Ins*-аллель, детерминирующий снижение плотности D_2 -рецепторов на пресинаптической мембране, обуславливает недостаточность обратного депонирования везикул с дофамином в пресинапс с последующим повышением его концентрации в синаптической щели. Избыточное содержание дофамина, как катехоламина симпатoadреналовой системы, обуславливает патологический вариант вегетативного обеспечения – астеносимпатикотонии, при которой симпатическая нервная система подключается отсрочено, но избыточно. Учитывая малочисленность группы пациентов – носителей генотипа II+ID с астеносимпатическим вариантом вегетативного обеспечения, наличие статистически значимых различий может рассматриваться в

качестве тенденции. Итак, инсерционный аллель ассоциируется с избыточностью вегетативного обеспечения, а делетированный аллель связан с недостаточной активацией симпатического отдела вегетативной нервной системы.

Выявленная взаимосвязь изучаемого генетического маркера *D2*-дофаминергических рецепторов с вегетативной дисфункцией указывает на возможность генетической детерминации инотропной реакции сердца у подростков мужского пола – носителей *Ins*-аллеля, что подтверждается результатами исследования гемодинамики. Среди всех исследуемых показателей только фракция выброса (ФВ) была статистически значимо выше у подростков с ЭАГ – носителей *II*-генотипа. ФВ также отражает инотропную функцию сердца, состоящую в активации симпатического звена вегетативной регуляции сердца и повышения ударной силы.

Таким образом, сочетание астеносимпатического варианта ВО с повышением ФВ у пациентов-носителей *Ins*-аллеля позволяет рассматривать *Ins*-аллель как триггерный в отношении дофаминергически опосредованной активации сердечной деятельности у пациентов с артериальной гипертензией.

Более того, анализируя циркадную организацию АД у носителей разных генотипов изучаемого полиморфизма, показано, что носители *II*-генотипа имеют более высокую нагрузку на сердце повышенным артериальным давлением, отражающуюся в более высоких цифрах индекса времени гипертензии САД и ДАД. Найденный результат соотносится с данными Y. Zhang [26]. Prasad P. и соавт. (2008) выявили ассоциацию *Ins*-аллеля с повышением биодоступности дофамина у пациентов с хронической почечной недостаточностью, что может обуславливать рост АД [21].

Обобщая вышеизложенное, отметим, что ассоциация инсерционного аллеля полиморфизма *-141C I/D DRD2* с повышением нагрузки на сердце в виде увеличения фракции выброса и индекса времени гипертензии САД и ДАД у пациентов с ЭАГ позволяет идентифицировать данный маркер как триггерный в отношении риска раннего развития ЭАГ. Взаимосвязь данного аллеля с повышением гипертимности отражает предрасположенность к повышению раздражительности, возбудимости, как компонент психологического портрета подростков мужского пола с ЭАГ. Таким образом, делетированный аллель, детерминируя повышение плотности *D₂₅*-рецепторов и вызывая повышение обратного захвата дофамина в пресинапс, детерминирует более низкие показатели симпатической активности. Инсерционный аллель, влияющий на снижение плотности тормозных *D₂₅*-пресинаптических рецепторов, определяет полимодальный эффект, с включением как соматической компоненты (усиление инотропной функции сердечной деятельности в виде увеличения фракции выброса), так и психовегетативной (повышение симпатической активности (астеносимпатический вариант вегетативного обеспечения) у пациентов с гипертимными чертами личности).

ЗАКЛЮЧЕНИЕ

В настоящее время продолжатся поиск генетических маркеров ЭАГ, при этом недостаточно описана роль генов дофаминергической системы в повышении АД, в частности полиморфизма *-141C I/D D₂*-дофаминергического рецептора. Литературные данные в отношении полиморфизма *-141C I/D DRD2* зачастую касаются отдельных систем органов человека и конкретных заболеваний. При этом дофаминергические рецепторы, имеющие широкую представленность в центральной нервной системе и на периферии, могут детерминировать плеiotропию фенотипических признаков. Нами установлено, что генетически детерминированное увеличение потенции у носителей инсерционного аллеля полиморфизма *-141C I/D DRD2* обуславливает формирование гипертимных черт, гиперреактивность симпатического отдела вегетативной нервной системы в виде доминирования астеносимпатикотонического варианта вегетативного обеспечения, повышения фракции выброса и индекса времени гипертензии. При этом повышение инотропной функции сердца и времени гипертензии АД у подростков – носителей *II*-генотипа является как генетически опосредованным феноменом, так и может представлять психосоматическую картину болезни подростка - гипертоника с гипертимными чертами.

ЛИТЕРАТУРА REFERENCES

1. Белоконь Н.А., Кубергер М.Б. Болезни сердца и сосудов у детей: руководство для врачей: в 2-х т. – М.: Медицина, 1987. – Т. 1. – 245 с.
2. Belokon NA, Kuberger MB. (1987). Diseases of the heart and blood vessels in children: a guide for doctors [*Bolezni serdtsa i sosudov u detey: rukovodstvo dlya vrachey*]. Moskva, 1, 245 p.
3. Кибитов А.О., Курьлев А.А., Бродянский В.М., Чупрова Н.А., Иващенко Д.В., Сулимов Г.Ю., Андреев Б.В. Сочетание полиморфизмов генов дофаминового рецептора типа 2 (*DRD2 -141C INS/DEL*) и протеинкиназы PKK2 (*DRD2/ANKK1 TAQ1A*) снижает генетический риск развития параноидной шизофрении // Социальная и клиническая психиатрия. – 2017. – Т. 27, № 3. – С. 63–72.
4. Kibitov AO, Kurylev AA, Brodyanskiy VM, Chuprova NA, Ivashchenko DV, Sulimov GYu, Andreev BV. (2017). The combination of type 2 dopamine receptor (*DRD2 -141C INS/DEL*) and protein kinase PKK2 (*DRD2 / ANKK1 TAQ1A*) polymorphisms reduces the genetic risk of developing paranoid schizophrenia [Sochetanie polimorfizmov genov dofaminovogo retseptora tipa 2 (*DRD2 -141C INS/DEL*) i proteinkinazy PKK2 (*DRD2/ ANKK1 TAQ1A*) snizhaet geneticheskiy risk razvitiya paranoidnoy shizofrenii]. *Sotsial'naya i klinicheskaya psikhatriya*, 27 (3), 63-72.
5. Колесникова Л.И., Долгих В.В., Поляков В.М., Рычкова Л.В., Мадаева И.М., Погодина А.В., Протопопова О.Н. Психофизиологические взаимоотношения при артериальной гипертензии в онтогенезе // Сибирский научный медицинский журнал. – 2009. – Т. 139, № 5. – С. 79–85.

Kolesnikova LI, Dolgikh VV, Polyakov VM, Rychkova LV, Madaeva IM, Pogodina AV, Protopopova ON. (2009). Psychophysiological relationships in arterial hypertension in ontogenesis [Psikhofiziologicheskoe vzaimootnosheniya pri arterial'noy gipertenzii v ontogeneze]. *Sibirskiy nauchnyy meditsinskiy zhurnal*, 139 (5), 79-85.

4. Колесникова Л.И., Калюжная О.В., Рычкова Л.В., Косовцева А.С., Ершова О.А., Мандзяк Т.В., Байрова Т.А. Ген аполиппротеина-В и его роль в формировании эссенциальной артериальной гипертензии // Бюл. ВШЦ СО РАМН. – 2015. – Т. 106, № 6. – С. 58-61.

Kolesnikova LI, Kalyuzhnaya OV, Rychkova LV, Kosovtseva AS, Ershova OA, Mandzyak TV, Bairova TA. (2015). The gene of Apolipoprotein-B and its role in the formation of essential hypertension [Gen apolipoproteina-V i ego rol' v formirovaniy essentsial'noy arterial'noy gipertenzii]. *Bulleten' Vostochno-Sibirskogo nauchnogo centra*, 106 (6), 58-61.

5. Косовцева А.С., Колесникова Л.И., Рычкова Л.В., Поляков В.М., Байрова Т.А. Ген α 2а-адренорецептора и личностные особенности у подростков с эссенциальной артериальной гипертензией // Педиатрия им Г.Н. Сперанского. – 2017. – Т. 96, № 3. – С. 34-39.

Kosovtseva AS, Kolesnikova LI, Rychkova LV, Polyakov VM, Bairova TA. (2017). The α 2a-adrenoreceptor gene and personality characteristics in adolescents with essential hypertension [Gen α 2a-adrenoretseptora i lichnostnye osobennosti u podrostkov s essentsial'noy arterial'noy gipertenziey]. *Pediatriya im G.N. Speranskogo*, 96 (3), 34-39.

6. Криволапчук И.А., Зайцева Г.А., Криволапчук И.И., Буслаков А.П., Носова Р.М., Бондарева С.А. Стрессовая реактивность сердечно-сосудистой системы у школьников в период второго детства // Новые исследования. – 2014. – Т. 40, № 3. – С. 20-30.

Krivolarpchuk IA, Zaytseva GA, Krivolarpchuk II, Buslakov AP, Nosova RM, Bondareva SA. (2014). Stress reactivity of the cardiovascular system in schoolchildren during the second childhood [Stressovaya reaktivnost' serdechno-sosudistoy sistemy u shkol'nikov v period vtorogo detstva]. *Novye issledovaniya*, 40 (3), 20-30.

7. Личко А.Е. Психопатии и акцентуации характера у подростков. – СПб.: Речь, 2010. – 256 с.

Lichko AE. (2010). Psychopathy and character accentuation in adolescents [Psikhopatii i aktsentuatsii kharaktera u podrostkov]. Sankt-Peterburg, 256 p.

8. Собчик Л.Н. Психолог о подростках в школе и семье // Московский психологический журнал. – 2002. – № 3.

Sobchik LN. (2002). Psychologist about teenagers in school and family [Psikholog o podrostkakh v shkole i sem'e]. *Moskovskiy psikhologicheskiy zhurnal*, (3).

9. Akiskal HS. (1983). Diagnosis and treatment of affective disorders. *Psychiat Clin N Amer*, (6), 210-215.

10. Al-Eitan LN, Jaradat SA, Hulse GK, Tay GK. (2012). Custom genotyping for substance addiction susceptibility genes in Jordanians of Arab descent. *BMC Res Notes*, (5), 497-505.

11. Arinami T, Gao M, Hamaguchi H, Toru M. (1997). A functional polymorphism in the promoter region of the

dopamine D2 receptor gene is associated with schizophrenia. *Hum Mol Genet*, (6), 577-582.

12. Bergson C, Levenson R, Goldman-Rakic PS, Lidow MS. (2003). Dopamine receptor-interacting proteins: the Ca(2+) connection in dopamine signaling. *Trends Pharmacol Sci*, (24), 486-492.

13. De Mei C, Ramos M, Iitaka C, Borrelli E. (2009). Getting specialized: presynaptic and postsynaptic dopamine D2 receptors. *Curr Opin Pharmacol*, (9), 53-58.

14. DeJean D, Giacomini M, Vanstone M, Brundisini F. (2013). Patient experiences of depression and anxiety with chronic disease. A systematic review and qualitative meta-synthesis. *Ont Health Technol Assess Ser*, 13 (16), 1-33.

15. GeneCards. Human gene database. Available at: <http://www.genecards.org/cgi-bin/carddisp.pl?gene=DRD2>.

16. Himei A, Koh J, Sakai J, Inada Y, Akabame K, Yoneda H. (2002). The influence on the schizophrenic symptoms by the DRD2Ser/Cys311and -141C Ins/Del polymorphisms. *Psychiatry Clin Neurosci*, 56 (1), 97-102.

17. Jonsson EG, Nothen MM, Grunhage F Farde L, Nakashima Y, Propping P, Sedvall GC. (1999). Polymorphisms in the dopamine D2 receptor gene and their relationships to striatal dopamine receptor density of healthy volunteers. *Mol Psychiatry*, (4), 290-296.

18. Kurt H, Dikmen M, Basaran A, Yenilmez C, Ozdemir F, Degirmenci I, Gunes HV, Kucuk MU, Mutlu F. (2011). Dopamine D2 receptor gene -141C insertion/deletion polymorphism in Turkish schizophrenic patients. *Mol Biol Rep*, 38 (2), 1407-1411.

19. Paik SH, Choi MR, Kwak SM, Bang SH, Chun JW, Kim JY, Choi J, Cho Hyun, Jeong JE, Kim DJ. (2017). An association study of Taq1A ANKK1 and C957T and -141C DRD2 polymorphisms in adults with internet gaming disorder: a pilot study. *Ann Gen Psychiatry*, (16), 45.

20. Parsian A, Cloninger CR, Zhang ZH. (2000). Functional variant in the DRD2 receptor promoter region and subtypes of alcoholism. *Am J Med Genet*, (96), 407-411.

21. Prasad P, Kumar KMP, Ammini AC, Gupta A, Gupta R, Thelma BK. (2008). Association of dopaminergic pathway gene polymorphisms with chronic renal insufficiency among Asian Indians with type-2 diabetes. *BMC Genetics*, (9), 26.

22. Ritchie T, Noble EP. (2003). Association of seven polymorphisms of the D2 dopamine receptor gene with brain receptor binding characteristics. *Neurochem Res*, 28 (1), 73-82

23. Stein DJ, Aguilar-Gaxiola S, Alonso J, Bruffaerts R, de Jonge P, Liu Z, Caldas-de-Almeida JM, O'Neill S, Viana MC, de Graaf R, Ferry F, Kovess-Masfety V, Levinson D, de Girolamo G, Florescu S, Hu C, Kawakami N, Haro JM, Piazza M, Posada-Villa J, Wojtyniak BJ, Xavier M, Lim CCW, Kessler RC, Scott KM. (2014). Associations between mental disorders and subsequent onset of hypertension. *Gen Hosp Psychiatry*, (36), 142-149.

24. Xiao L, Shen T, Peng DH, Shu C, Jiang KD, Wang GH. (2013). Functional -141C Ins/Del polymorphism in the dopamine D2 receptor gene promoter and schizophrenia in a Chinese Han population. *J Int Med Res*, 41 (4), 1171-1178.

25. Zahari Z, Teh LK, Ismail R, Razali SM. (2011). Influence of DRD2 polymorphisms on the clinical outcomes of patients with schizophrenia. *Psychiatr Genet*, 2 (4), 183-189.

26. Zhang Y, Cuevas S, Asico LD, Escano C, Yang Y, Pascua AM, Wang X, Jones JE., Grandy D, Eisner G, Jose PA, Armando I. (2012). Deficient dopamine D2 receptor function causes renal inflammation independently of high blood pressure. *PLoS One*, 6 (7), 1-11.

Сведения об авторах
Information about the authors

Косовцева Арюна Сергеевна – кандидат биологических наук, научный сотрудник лаборатории нейropsychосоматической патологии детского возраста, ФГБНУ «Научный центр проблем здоровья семьи и репродукции человека» (664003, г. Иркутск, ул. Тимирязева, 16; e-mail: arjuna6402@mail.ru)  <http://orcid.org/0000-0002-4832-3875>

Kosovtseva Aryuna Sergeevna – Candidate of Medical Sciences, Research Officer at the Laboratory of Neuropsychosomatic Children's Pathology, Scientific Centre for Family Health and Human Reproduction Problems (664046, Irkutsk, ul. Timiryazeva, 16; e-mail: arjuna6402@mail.ru)  <http://orcid.org/0000-0002-4832-3875>

Колесникова Любовь Ильинична – доктор медицинских наук, профессор, академик РАН, научный руководитель, ФГБНУ «Научный центр проблем здоровья семьи и репродукции человека» (тел. (3952) 20-76-36, e-mail: iphr@sbamsr.irk.ru)

Kolesnikova Lyubov Ilyinichna – Doctor of Medical Sciences, Professor, Academician of RAS, Scientific Advisor, Scientific Centre for Family Health and Human Reproduction Problems (tel. (3952) 20-76-36, e-mail: iphr@sbamsr.irk.ru)

Рычкова Любовь Владимировна – доктор медицинских наук, профессор РАН, директор ФГБНУ «Научный центр проблем здоровья семьи и репродукции человека» (тел. (3952) 20-76-36, e-mail: iphr@sbamsr.irk.ru)

Rychkova Lubov Vladimirovna – Doctor of Medical Sciences, Professor of RAS, Director, Scientific Centre for Family Health and Human Reproduction Problems (tel. (3952) 20-76-36, e-mail: iphr@sbamsr.irk.ru)

Поляков Владимир Матвеевич – доктор биологических наук, руководитель лаборатории психонейросоматической патологии детского возраста, ФГБНУ «Научный центр проблем здоровья семьи и репродукции человека» (e-mail: vmpolyakov@mail.ru)

Polyakov Vladimir Matveevich – Doctor of Biological Sciences, Head of the Laboratory of Neuropsychosomatic Children's Pathology, Scientific Centre for Family Health and Human Reproduction Problems (e-mail: vmpolyakov@mail.ru)

Баирова Татьяна Ананьевна – доктор медицинских наук, руководитель лаборатории персонализированной медицины, ФГБНУ «Научный центр проблем здоровья семьи и репродукции человека» (e-mail: tbairova38@mail.ru)  <http://orcid.org/0000-0003-3704-830X>

Bairova Tatyana Ananьевna – Doctor of Medical Sciences, Head of the Laboratory of Personalized Medicine, Scientific Centre for Family Health and Human Reproduction Problems (e-mail: tbairova38@mail.ru)  <http://orcid.org/0000-0003-3704-830X>