

ГЕН АЛЬФА2А-АДРЕНОРЕЦЕПТОРА И ЭССЕНЦИАЛЬНАЯ АРТЕРИАЛЬНАЯ ГИПЕРТЕНЗИЯ

Баирова Т.А., Долгих В.В., Колесникова Л.И., Косовцева А.С., Шолохов Л.Ф.

Цель. Изучение вклада полиморфизма -1291C>G гена α_{2A} -адренорецептора в формирование артериальной гипертензии у подростков мужского пола.

Материал и методы. В исследование включено 207 подростков, в том числе основную группу составили 110 подростков мужского пола с верифицированным диагнозом эссенциальная артериальная гипертензия в возрасте от 14 до 17 лет ($15,92 \pm 1,12$) славянской этнической принадлежности. Группу контроля составили 97 сопоставимых по возрасту, полу и этнической принадлежности практически здоровых подростков.

Программа обследования включала оценку клинико-анамнестических данных, лабораторное обследование с определением катехоламинов крови, суточное мониторирование артериального давления, эхокардиографию и генотипирование. Материалом для исследования генома послужила тотальная ДНК. ДНК выделяли из лимфоцитов периферической крови с помощью набора для выделения "ДНКсорб-В" ФГУН ЦНИИЭ Роспотребнадзора согласно инструкциям производителя. Генотипирование осуществляли методом ПДФ-анализа коммерческими наборами ФГУП ГосНИИгенетики. Конечная детекция осуществлялась на приборе "Гель-Док 2000" (Bio-Rad).

Результаты. Встречаемость G-аллели в популяционной выборке и среди пациентов с ЗАГ не различалась (в группе контроля $0,242 \pm 0,030$; среди пациентов — $0,204 \pm 0,027$, $p=0,326$).

У носителей G-аллеля полиморфизма -1291C>G гена α_{2A} -адренорецептора доминирует гипердиастолический вариант вегетативного обеспечения, достоверно выше показатели общего и удельного периферического сопротивления, сочетающиеся с компенсаторным уменьшением инотропных показателей (ударного объема, сердечного индекса, минутного объема кровообращения). Достоверных отличий плазменных катехоламинов, в том числе норадреналина, у пациентов-носителей разных генотипов — не выявлено.

Заключение. G-аллель полиморфизма -1291C>G гена α_{2A} -адренорецептора ADRA2A следует отнести к рисковому аллелю в плане развития эссенциальной артериальной гипертензии у подростков-европеоидов мужского пола.

Российский кардиологический журнал 2014, 11 (115): 7–12

<http://dx.doi.org/10.15829/1560-4071-2014-11-7-12>

Ключевые слова: артериальная гипертензия, ген альфа2-адренорецептора, генетика, подростки.

ФГБУ Научный центр проблем здоровья семьи и репродукции человека Сибирского отделения РАМН, Иркутск, Россия.

Баирова Т.А.* — д.м.н., руководитель лаборатории клинической генетики, Долгих В.В. — д.м.н., профессор, зам. директора по науке, Колесникова Л.И. — д.м.н., член-корр. РАМН, профессор, директор, Косовцева А.С. — м.н.с. лаборатории психосоматического здоровья, психолог клиники, Шолохов Л.Ф. — д.м.н. руководитель лаборатории физиологии и патологии эндокринной системы.

*Автор, ответственный за переписку (Corresponding author):

tbairova@mail.ru

АД — артериальное давление, ДНК — дезоксирибонуклеиновая кислота, ПЦР — полимеразная цепная реакция, СМАД — суточное мониторирование АД, КОП — клиноортостатическая проба, ВО — вегетативное обеспечение, ОПСС — общее периферическое сопротивление сосудов, УПСС — удельное периферическое сопротивление сосудов, УО — ударный объем, СИ — сердечный индекс, МОК — минутный объем кровообращения, ЗАГ — эссенциальная артериальная гипертензия, ADRA2A — ген α_{2A} -адренорецептора.

Рукопись получена 20.11.2013

Рецензия получена 02.12.2013

Принята к публикации 09.12.2013

THE GENE OF ALPHA2A-ADRENORECEPTOR AND ESSENTIAL ARTERIAL HYPERTENSION

Bairova T.A., Dolgikh V.V., Kolesnikova L.I., Kosovtseva A.S., Sholokhov L.F.

Aim. To study the importance of -1291C>G gene polymorphism of α_{2A} -adrenoreceptor in the arterial hypertension development in male adolescents.

Material and methods. Totally 207 adolescents included, of those 110 males with verified essential hypertension at the age of 14 to 17 ($15,92 \pm 1,12$) of slavic ethnicity. The control group consisted of 97 same by the age, gender and ethnicity almost healthy adolescents.

The investigation program included clinical and anamnestic data, laboratory study with blood catecholamines, blood pressure monitoring, echocardiography and genotyping. The specimen for genomic test was total DNA. It was extracted from lymphocytes of peripheral blood with the "DNA-sorb-V" equipment of FSSI CSRIE Rospotrebnadzor according to the manual. Genotyping was done by PDF-study by commercial equipment of FSPI GosSRIGenetics. The final detection was done on the "Gel-Doc 2000" equipment (Bio-Rad).

Results. The occurrence of G-allele in populational cohort and among EAH did not differ (controls $0,242 \pm 0,030$; among patients — $0,204 \pm 0,027$, $p=0,326$).

In G-allele carriers of -1291C>G polymorphism of α_{2A} -adrenoreceptor gene the hyperdiastolic variant of vegetative supply dominates, and significantly higher the

levels of common and mean peripheral resistance, that are combined with compensatory decrease of inotropic values (efflux volume, cardiac index, cardiac output). There were no significant differences of plasma catecholamines, including norepinephrine, in patients - various genes carriers.

Conclusion. G-allele carriers of -1291C>G polymorphism of α_{2A} -adrenoreceptor gene ADRA2A should be marked as risky alleles for the risk of essential arterial hypertension in male europeoid adolescents.

Russ J Cardiol 2014, 11 (115): 7–12

<http://dx.doi.org/10.15829/1560-4071-2014-11-7-12>

Key words: arterial hypertension, gene of alpha2-adrenoreceptor, genetics, adolescents.

FSBI Scientific Centre of the Family Health and Reproductive Problems of the Siberian department RAMS, Irkutsk, Russia.

В сложной системе регуляции артериального давления важная роль отводится норадренергической системе, представляющей собой совокупность взаимосвязанных нейронов, секретирующих в качестве трансммиттера норадреналин. Выделяют α -адренорецепторы и β -адренорецепторы. α -адренорецепторы

подразделяются на несколько подтипов: α_{1A} , α_{1B} , α_{1D} , α_{2A} , α_{2B} , α_{2C} . Каждый из подтипов имеет характерное распределение в тканях и клетках, онтогенетический паттерн, особенности регуляции активности и экспрессии и, как следствие, специфические физиологические функции [1]. Подклассом α -адрено-

рецепторов являются α_{2A} -адренорецепторы, расположенные на пресинаптической мембране как нервных окончаний, так на соме и дендритах норадренергических и центральных нейронов, определяя широкую межнейронную взаимосвязь в головном мозге [2]. Функционируя по принципу обратной отрицательной связи, α_{2A} -адренорецепторы ингибируют высвобождение норадреналина из пресинаптической мембраны и варикозных утолщений симпатического волокна в синаптическую щель [3, 4]. Функциональная активность адренергических рецепторов генетически детерминирована. Идентифицировано несколько полиморфизмов гена α_{2A} -адренорецептора в промоторном и в кодирующем участке гена. Особый интерес представляет полиморфизм -1291C>G гена α_{2A} -адренорецептора (-1291C>G *ADRA2A*), локализованный в промоторном 5'UTR- регионе гена и состоящий в замене аминокислоты цитозина на гуанин в положении 1291 (<http://www.Genecards.org>, 12.01.2012).

Настоящая работа посвящена изучению вклада полиморфизма -1291C>G гена α_{2A} -адренорецептора в формирование артериальной гипертензии у подростков мужского пола.

Материал и методы

В исследование включено 207 подростков, в том числе основную группу составили 110 подростков мужского пола с верифицированным диагнозом эссенциальная артериальная гипертензия в возрасте от 14 до 17 лет ($15,92 \pm 1,12$) славянской этнической принадлежности. Группу контроля составили 97 сопоставимых по возрасту, полу и этнической принадлежности практически здоровых подростков. Все подростки проживали в Восточной Сибири.

Программа обследования включала оценку клинико-анамнестических данных, лабораторное обследование с определением катехоламинов крови, суточное мониторирование крови, эхокардиографию и генотипирование.

ДНК выделяли из лимфоцитов периферической крови с помощью набора для выделения ДНК “ДНКсорб-В” ФГУН ЦНИИЭ Роспотребнадзора согласно инструкциям производителя. Генотипирование осуществляли методом ПЦР-анализа коммерческими наборами ФГУП ГосНИИгенетика. Конечная детекция осуществлялась на приборе “Гель-Док 2000” (Bio-Rad, США).

Забор крови для исследования концентрации катехоламинов производили у пациентов между 7 и 8 часами утра, в горизонтальном положении, натощак (спустя 12 часов после последнего приема пищи) в вакутейнер с раствором этилендиаминтетрауксусной кислоты (ЭДТА). Определение содержания адреналина, норадреналина, дофамина в плазме крови осуществлялось методом иммуноферментного ана-

лиза на микропланшетном ридере “BioTEK ELx808” (США) с использованием реактивов “IBL” (Германия). За референтный уровень адреналина приняты показатели <680 пМоль/л, норадреналина — показатели <3550 пМоль/л, дофамина — показатели <650 пМоль/л.

Для оценки циркадной динамики АД использовали метод суточного мониторирования артериального давления (СМАД) на аппарате “Oscar 2” для системы “Medilog Prima”.

Для оценки центральной и периферической гемодинамики использовали метод эхокардиографии на аппарате “Aloka SSD 1400”.

Для исследования вегетативного статуса использованы кардиоинтервалография, позволяющая охарактеризовать исходный вегетативный статус и вегетативную реактивность, а также клинортоstaticеская проба (КОП), характеризующая вегетативное обеспечение деятельности (ВО).

Статистическую обработку проводили с помощью программ “Statistica 6.1.” и “SPSS Statistics 17.0”. Для определения соответствия выборки нормальному закону использовали критерий Шапиро-Уилка. Непараметрические данные описаны в таблице в виде медианы (Me) и перцентильного размаха (25%-75%). Для сравнения групп по количественному признаку или признаку, измеряемому в порядковой шкале, использовали непараметрический критерий Манна-Уитни. Для анализа межгрупповых различий при нормальности закона распределения использовали t-критерий Стьюдента, для сравнения двух групп по качественному признаку использовали критерий χ^2 .

Результаты

Полученные данные сравнительного анализа распространенности частот генотипов и аллелей полиморфизма -1291C>G гена *ADRA2A* в группе подростков с верифицированным диагнозом ЭАГ и подростками группы популяционного контроля представлены в таблице 1.

Как в популяционной выборке, так и среди пациентов, выявлены все три генотипа: CC, CG, GG. При анализе распространенности генотипов CC и CG статистически значимые различия частотных характеристик в группе контроля и основной группе нами не выявлены. В группе популяционного контроля встречаемость носителя GG-генотипа достоверно выше, чем в группе пациентов с ЭАГ, однако при сравнении частоты G-аллели в популяционной выборке и среди пациентов с ЭАГ достоверных различий не выявлено ($p=0,326$).

Следующим этапом исследования явился поиск взаимосвязи изучаемого полиморфизма с концентрацией плазменных катехоламинов, результаты которого представлены в таблице 2.

Таблица 1

Распределение генотипов и частот аллелей полиморфизма -1291C>G гена *ADRA2A* в исследованных группах

№	Выборка	Генотип	n	Частота генотипов %	Частота аллелей	
					C	G
1	Группа популяционного контроля (n=97)	CC	59	60,82	0,758±0,030	0,242±0,030
		CG	29	29,89		
		GG	9	9,28		
2	Подростки с ЭАГ (n=110)	CC	67	60,91 ^{1,000}	0,795±0,027	0,204±0,027
		CG	41	37,27 ^{0,289}		
		GG	2	1,82 ^{0,021}		

Таблица 2

Концентрация катехоламинов в плазме у пациентов-носителей разных генотипов полиморфизма -1291C>G гена *ADRA2A*

Показатели	Генотипы		p
	CC, n=67 Me (25%-75%)	CG + GG, n=44 Me (25%-75%)	
Адреналин (пМоль /л)	177,30 (102,80-296,00)	172,50 (102,05-284,08)	0,108
Норадреналин (пМоль /л)	210,70 (109,95-389,15)	215,72 (110,00-391,07)	0,366
Дофамин (пМоль /л)	28,06 (11,1-56,09)	27,76 (10,9-55,14)	0,989

Таблица 3

Распределение вариантов вегетативного обеспечения среди пациентов-носителей разных генотипов полиморфного маркера -1291C>G *ADRA2A*

№	Варианты КОП	Абс. (%)	Генотипы		p
			CC абс. (%)	CG+GG абс. (%)	
1	Норма	4 (6,35)	2 (7,41)	2 (5,56)	0,739
2	Гиперсимпатикотонический	5 (7,94)	4 (14,81)	1 (2,78)	0,039
3	Гипердиастилический	22 (34,92)	5 (18,52)	17 (47,22)	0,019
4	Астеносимпатический	17 (26,98)	6 (22,22)	11 (30,56)	0,479
5	Асимпатикотонический	15 (23,81)	10 (37,04)	5 (13,89)	0,038

Достоверных различий концентрации катехоламинов в плазме у пациентов, являющихся носителями разных генотипов полиморфизма -1291C>G гена *ADRA2A*, не выявлено. При этом концентрация катехоламинов во всех исследуемых группах соответствовала референтным значениям для подростков.

Со времен работ Г.Ф. Ланга признана роль гиперсимпатикотонии в формировании артериальной гипертензии. Учитывая функциональную значимость адренорецепторов, в том числе их роль в регуляции симпатической нервной системы, одной из задач нашего исследования было установление взаимосвязи изучаемого полиморфизма с отдельными интегральными показателями функционального состояния вегетативной нервной системы. Достоверных различий показателей исходного вегетативного тонуса и вегетативной реактивности у подростков — носителей разных генотипов — нами не получено, однако выявлено различие встречаемости типа вегетативного обеспечения у носителей разных геноти-

пов полиморфизма -1291C>G гена *ADRA2A* (табл. 3).

Показано достоверное превышение гипердиастилического варианта вегетативного обеспечения у пациентов-носителей G-аллели. У носителей CC-генотипа чаще встречался асимпатикотонический вариант ВО.

Результаты исследования центральной и периферической гемодинамики методом эхокардиографии у пациентов-носителей разных генотипов полиморфного маркера -1291C>G *ADRA2A* — представлены в таблице 4.

Установлено достоверное превышение общего периферического сопротивления сосудов (ОПСС) и удельного периферического сопротивления сосудов (УПСС) у пациентов-носителей G-аллеля. При этом у пациентов данной когорты выявлены меньшие показатели ударного объема (УО), сердечного индекса, минутного объема кровообращения (МОК).

Результаты оценки суточного мониторингирования артериального давления у пациентов-носителей раз-

Таблица 4

**Взаимосвязь генотипов полиморфного маркера -1291C>G *ADRA2A*
с показателями центральной и периферической гемодинамики у подростков с ЭАГ**

Показатели	Генотипы		p
	CC, n=67 Me (25%-75%)	CG + GG, n=44 Me (25%-75%)	
Диаметр аортального клапана, мм	3 (2,9-3,2)	3 (2,9-3,2)	0,616
Конечный диастолический размер левого желудочка, мм	5,2 (4,9-5,5)	5,1 (4,9-5,3)	0,957
Конечный систолический размер левого желудочка, мм	3 (2,8-3,3)	3,2 (2,9-3,3)	0,291
Конечный диастолический объем, мл	132,5 (118-147)	124 (108,5-135)	0,095
Конечный систолический объем, мл	35 (30-44)	40,173 (33,5-44)	0,382
Ударный объем, мл	93,5 (81-109)	↔ 80 (73-97)	0,008
Фракция выброса, %	72 (66-76)	69,88 (65-73)	0,157
Фракция укорочения, %	41 (37-45)	39,26 (35-42)	0,108
Межжелудочковая перегородка, мм	0,8 (0,8-0,9)	0,8 (0,8-0,9)	0,315
Толщина задней стенки левого желудочка, мм	0,8 (0,8-0,9)	0,8 (0,8-0,9)	0,287
Индекс массы миокарда левого желудочка, г/м ²	89,69 (81,55-99,126)	87,34 (83,09-95,29)	0,788
Масса миокарда левого желудочка, г	175,38 (149,66-201,55)	167,7 (161,24-184,18)	0,866
Относительная толщина стенки, ед.	0,314 (0,29-0,34)	0,32 (0,31-0,36)	1,000
Минутный объем кровообращения, л/мин	6,48 (5,37-7,93)	↔ 5,23 (4,31-7,01)	0,011
Сердечный индекс, л/мин./м ²	3,34 (2,99-4,24)	↔ 2,68 (2,15-3,56)	0,006
Общее периферическое сопротивление, дин/см/сек-5	1112,710 (981,45-1358,59)	↔ 1562,76 (1094,71-1756,69)	0,001
Удельное периферическое сопротивление, дин/сек/см-5/м ²	28,06 (22,36-32,51)	↔ 37,02 (25,44-42,807)	0,003

ных генотипов полиморфного маркера -1291C>G *ADRA2A* — представлены в таблице 5.

В представленном спектре параметров суточного мониторингирования артериального давления не выявлено достоверных различий изучаемых показателей у пациентов-носителей разных генотипов изучаемого генетического маркера, кроме вариабельности систолического АД. Следует подчеркнуть, что носители G-аллеля имели более высокий коэффициент вариабельности САД в сравнении с носителями CC-генотипа (p=0,025).

Обсуждение

Известно, что α_{2A} -адренорецепторы функционируют по принципу отрицательной обратной связи, т.е. стимуляция их норадреналином запускает каскад реакций, замедляющих высвобождение норадреналина из пресинапса, препятствуя, тем самым, реализации его эффектов. Адренергическая стимуляция данных рецепторов приводит к снижению уровня АД [4]. Известно, что функциональная активность α_{2A} -адренорецептора генетически детерминирована, в том числе полиморфизмом -1291C>G *ADRA2A*. Однако результаты этих исследований крайне противоречивы и в клинко-популяционных исследованиях сводятся, преимущественно, к оценке связи данного генетического маркера с уровнем АД. Между тем, многокомпонентность механизмов регуляции уровня АД, гетерогенность артериальной гипертензии требует комплексного подхода в изучении гене-

тически детерминированной дисрегуляции сердечно-сосудистой системы, в том числе артериального давления.

Вегетативная дисфункция рассматривается в качестве одного из возможных механизмов дисрегуляции артериального давления. Однако остается открытым вопрос взаимосвязи функционального состояния вегетативной нервной системы с генетическими маркерами адренорецепторов. Нами обнаружено доминирование определенных вегетативных паттернов у пациентов-носителей разных генотипов. Так, у носителей C-аллеля достоверно чаще встречался асимпатикотонический вариант вегетативного обеспечения, а у носителей G-аллеля — гипердиастолический. Известно, что последний является наиболее дисадаптивным типом реакции сердечно-сосудистой системы на ортостаз. При этом варианте вегетативного обеспечения происходит изолированный избыточный подъем диастолического АД при неизменном или даже уменьшающемся систолическом АД, из-за чего значительно уменьшается пульсовое давление и компенсаторно увеличивается частота сердечных сокращений [5]. Сопоставление параметров ультразвукового исследования сердечно-сосудистой системы и результатов генотипирования полиморфизма -1291C>G гена α_{2A} -адренорецептора *ADRA2A* продемонстрировало взаимосвязь данного полиморфизма с показателями периферической гемодинамики: у носителей G-аллеля показатели периферического сопротивле-

Таблица 5

**Взаимосвязь генотипов полиморфного маркера -1291C>G ADRA2A
с показателями СМАД у гипертензивных подростков**

Показатели	Генотипы		p
	CC, n=67 Me (25%-75%)	CG + GG, n=44 Me (25%-75%)	
Систолическое АД среднесуточное, мм рт.ст.	129 (124-136)	129 (124-136)	0,866
Диастолическое АД среднесуточное, мм рт.ст.	70 (67-75)	70 (67-75,25)	0,679
Систолическое АД среднедневное, мм рт.ст.	132 (127-139)	132 (127,75-139)	0,679
Диастолическое АД среднедневное, мм рт.ст.	75 (70-78)	74,5 (69,75-78)	0,485
Систолическое АД средненочное, мм рт.ст.	116 (109-122)	116 (109-122)	0,552
Диастолическое АД средненочное, мм рт.ст.	57 (53-63)	57 (53-62,50)	0,389
СИ ЧСС, %	23,4 (19,45-27,9)	25,3 (18,2-31,1)	0,381
ИВ САД суточный, %	32 (17-49)	26,75 (16,85-40)	0,270
ИВ САД днем, %	37,7 (22-57)	29 (14-47)	0,126
ИВ САД ночью, %	31 (12-54)	22 (8-38)	0,274
ИВ ДАД суточный, %	12,5 (5-20,5)	9,25 (1,5-16,36)	0,276
ИВ ДАД днем, %	11 (5-20)	8 (3-17,46)	0,217
ИВ ДАД ночью, %	11 (0-27)	7 (0-20)	0,336
СИ САД, %	13,21 (9,8-15,7)	12,6 (7,9-17,3)	0,934
СИ ДАД, %	21,95 (16,9-25,7)	20 (13,2-23,1)	0,276
КВ САД днем, %	8,73 (7,95-9,75)	9,48 (8,5-10,2)	0,025
КВ САД ночью, %	8,7 (6,7-10,6)	9,35 (7,6-10,3)	0,553
КВ ДАД днем, %	13,5 (11,6-16,55)	14,7 (12,6-16,7)	0,264
КВ ДАД ночью, %	13,85 (10,55-16,05)	13,25 (11,2-15,5)	0,875

Примечание: САД — систолическое артериальное давление, ДАД — диастолическое артериальное давление, СИ — суточный индекс, ИВ — индекс времени, ЧСС — частота сердечных сокращений, КВ — коэффициент вариальности.

ния достоверно выше, чем у носителей С-аллеля. Наряду с повышением периферического сопротивления у носителей G-аллеля в сравнении с носителями С-аллеля достоверно ниже ударный объем, сердечный индекс и минутный объем кровообращения, что может быть объяснено компенсаторным снижением инотропных параметров на фоне периферической вазоконстрикции. Таким образом, у носителей G-аллеля полиморфизма -1291C>G гена α_{2A} -адренорецептора *ADRA2A* доминирует гипердиастолический вариант вегетативного обеспечения с повышением периферического сопротивления сосудов, что может свидетельствовать об избыточной адренергической активности. Экспериментально установлено, что одним из факторов, способствующих увеличению адренергической активности, является снижение плотности α_{2A} -адренорецепторов в стволовых отделах гипертензивных животных вследствие уменьшения их развития в онтогенезе [6] или увеличения скорости их деградации. Следовательно, можно предположить, что G-аллель, ассоциированный с избыточной активностью симпатической нервной системы и периферической вазоконстрикцией, детерминирует снижение плотности α_{2A} -адренорецепторов на пресинаптических мембранах норадренергических и центральных нейронов.

Анализ данных СМАД указывает на достоверное различие показателей вариальности систолического АД в дневные часы, при этом носители G-аллеля имеют достоверно более высокие показатели вариальности, чем носители С-аллеля. Вероятными причинами повышения вариальности является генетически детерминированное повышение активности адренорецепторов головного мозга в ядрах сосудодвигательного центра продолговатого отдела мозга, а также вероятность ген-генного взаимодействия изучаемого нами полиморфизма с другими генами адренергической системы. Следует отметить, что повышение вариальности артериального давления и гипердиастолический вариант вегетативного обеспечения являются предикторами структурно-функциональной перестройки сердца при артериальной гипертензии, важность раннего выявления которой не вызывает сомнений. Данные о взаимосвязи данного маркера с сердечно-сосудистой патологией разноплановые и противоречивые. Так, Li J. L., Sober S. et al., Kelsey R. M. [7-9] указывают на наличие взаимосвязи данного полиморфизма с уровнем артериального давления (АД) и гипертонией. Наряду с этим, по результатам многоцентрового анализа, проведенным экспертами Wellcome Trust Case Control Consortium [10] не обнаружена связь данного генетического маркера с уровнем артериального давления,

что согласуется с данными Аксельрод А. С. et al. [11], Newton-Cheh C. [12], Kitsios G. D. [13]. Представленная противоречивость может быть объяснена гетерогенностью выборок, в которых проводились исследования, в том числе расовой, возрастной, гендерной. Так, коллективом исследователей из Департамента психиатрии (BKR, NJS), фармакологии (PAI, DTO), информатики и вычислительной техники (SNP) и медицины (PAI, MGZ, DTO), Центра генетики человека и геномики (NJS, DTO) Калифорнийского университета, кафедры молекулярной и экспериментальной медицины (ЕВ), исследовательского института Скриппса (Калифорния) доказано, что женщины европеоидной расы, проживающие в Америке и являющиеся носителями гомозиготного генотипа GG, имеют показатели ДАД достоверно выше в сравнении с женщинами-носителями гомозиготного генотипа CC и гетерозиготного генотипа CG ($82 \pm 2,7$; $75 \pm 1,0$ и $74 \pm 1,1$, соответственно). В мужской выборке аналогичных закономерностей не выявлено [14].

Результаты наших исследований не выявили взаимосвязи уровня катехоламинов, в том числе норадреналина в плазме, с носительством того или иного генотипа изучаемого полиморфного маркера гена α_{2A} -адренорецептора. Известно, что все три естественных катехоламина — норадреналин, адре-

налин и дофамин — служат медиаторами не только центральной нервной системы, но и обеспечивают гуморальную регуляцию тонуса сосудов. Пул плазменных катехоламинов составляют катехоламины, синтезированные в мозговом слое надпочечников, а синаптические катехоламины, диффундирующие из синапса в межклеточное пространство, а затем в кровь, позволяют косвенно судить об активности симпатических нервов. Ранее Маснавиевой Л. Б. [15] установлено, что подавление экспрессии гена α_{2A} -адренорецептора приводит к повышению уровня норадреналина именно в стволовой части мозга неонатальных мышей. В связи с этим полагаем, что отсутствие взаимосвязи изучаемого генетического маркера, детерминирующего плотность пресинаптических α_{2A} -адренорецепторов и определяющего межнейронную передачу норадреналина, с уровнем плазменных катехоламинов, допустимо.

Заключение

G-аллель полиморфизма -1291C>G гена α_{2A} -адренорецептора *ADRA2A* следует отнести к аллелям риска в плане развития эссенциальной артериальной гипертензии у подростков-европеоидов мужского пола.

Литература

1. Dygalo NN. Subtypes of receptors, their specific functions and value for clinic. <http://www.bionet.nsc.ru>. (29 October 2013). Russian (Дыгало Н. Н. "Подтипы рецепторов, их специфические функции и значение для клиники". <http://www.bionet.nsc.ru>. (29 октября 2013).
2. Gilsbach R, Röser C, Beetz N, et al. Genetic dissection of alpha2-adrenoceptor functions in adrenergic versus nonadrenergic cells. *Mol Pharmacol*. 2009; 5: 1160-70.
3. Belfer I, Buzas B, Hipp H, et al. Haplotype-based analysis of alpha 2A, 2B, and 2C adrenergic receptor genes captures information on common functional loci at each gene. *J Hum Genet*. 2005; 50: 12-20.
4. Gilsbach R, Hein L. Are the pharmacology and physiology of α_2 -adrenoceptors determined by α_2 -heteroreceptors and autoreceptors respectively? *Br J Pharmacol*. 2012; 1: 90-102.
5. Vayne AM. Vegetative frustration: clinic, treatment, diagnostics. M: Medical news agency, 1998. Russian (Вейн А. М. Вегетативные расстройства: клиника, лечение, диагностика. М.: Медицинское информационное агентство, 1998).
6. Ryazanov MA. Expression of genes α_1A and α_2A -адренорецепторов at lines of rats with hereditarily induced by a stress an arterial hypertension (NISAG) and the genetic catatonina (GK). Avtoref. diss. k.b.n. Novosibirsk 2012; 19 p. Russian (Рязанова М. А. Экспрессия генов α_1A и α_2A -адренорецепторов у линий крыс с наследственно индуцированной стрессом артериальной гипертензией (НИСАГ) и генетической кататонией (ГК). Автореф. дисс. к.б.н. Новосибирск 2012; 19 с.)
7. Li JL, Canham RM, Vongpatanasin W, et al. Do allelic variants in alpha2A and alpha2C adrenergic receptors predispose to hypertension in blacks? *Hypertension* 2006; 47: 1140-6.
8. Sober S, Org E, Kepp K, et al. Targeting 160 candidate genes for blood pressure regulation with a genome-wide genotyping array. *PLoS One* 2009; 4: 6034.
9. Kelsey RM, Alpert BS, Dahmer MK, et al. Alpha-adrenergic receptor gene polymorphisms and cardiovascular reactivity to stress in Black adolescents and young adults. *Psychophysiology* 2012; 3: 401-12.
10. Wellcome Trust Case Control Consortium. Genome-wide association study of 14,000 cases of seven common diseases and 3,000 shared controls. *Nature*. 2007; 447: 661-78.
11. Axelrod AS, Ivankova NI, Kibitov AO, et al. Violations of a heart rhythm, arterial hypertension and genetic polymorphism of adrenoceptors and dopamine receptors in patients with chronic alcoholism: whether there is an interrelation? *Cardiology and cardiovascular surgery* 2010; 2: 72-5. Russian (Аксельрод А. С., Иванкова Н. И., Кибитов А. О. и др. Нарушения ритма сердца, артериальная гипертензия и генетический полиморфизм адренорецепторов и рецепторов дофамина у пациентов с хроническим алкоголизмом: есть ли взаимосвязь? Кардиология и сердечно-сосудистая хирургия 2010; 2: 72-5).
12. Newton-Cheh C, Johnson T, Gateva V, et al. Genome-wide association study identifies eight loci associated with blood pressure. *Nat Genet*. 2009; 41: 666-76.
13. Kitsios GD, Zintzaras E. Synopsis and data synthesis of genetic association studies in hypertension for the adrenergic receptors family genes: the CUMAGAS-HYPERT database. *Am J Hypertens*. 2010; 3(23): 305-13.
14. Brinda K, Paul A. Population-Based Sample Reveals Gene-Gender Interactions in Blood Pressure in White Americans. *Hypertens*. 2007; 49: 96-106.
15. Masnaviyeva LB. The function analysis of alpha 2-adrenoceptors of brain of rats in early of the ontogenesis. Diss. k.b.n. Novosibirsk 2005; 106 p. Russian (Маснавиева Л. Б. Анализ функции альфа 2-адренорецепторов головного мозга крыс в раннем онтогенезе. Дисс. к.б.н. Новосибирск 2005; 106 с.)