

## ТРЕВОЖНОСТЬ ПРИ ЭССЕНЦИАЛЬНОЙ АРТЕРИАЛЬНОЙ ГИПЕРТЕНЗИИ: ИЗУЧЕНИЕ ПАТОГЕНЕТИЧЕСКИ ЗНАЧИМЫХ МЕХАНИЗМОВ

А.С. Гомбоева (Иркутск)

**Аннотация** Обследовано 95 подростков мужского пола 14–17 лет с диагнозом эссенциальная артериальная гипертензия. Показано, что полиморфизмы катехоламиновой системы могут влиять на формирование более высокого уровня тревожности. Пациенты с высоким уровнем тревожности характеризуются более высоким уровнем индекса времени гипертензии систолического артериального давления в ночное время и ухудшением параметров системной гемодинамики.

**Ключевые слова:** ген; катехоламины; тревожность; артериальная гипертензия; гемодинамика.

Эссенциальная артериальная гипертензия (ЭАГ) – классический пример психосоматического расстройства. Установлено, что тревожность является независимым фактором риска и возникновения ЭАГ [6. С. 2443]. Тревога – эмоциональное состояние острого внутреннего мучительного бессодержательного беспокойства, связываемого в сознании индивида с прогнозированием неудачи, опасности или ожидания чего-то важного, значительного в условиях неопределенности [2. С. 159]. Такое сильное влияние тревожности на формирование ЭАГ обусловлено тем, что состояние тревоги сопровождается мощным физиологическим ответом организма, выбросом в кровь катехоламинов, секреция которых вызывает прессорную реакцию, приводящую к повышению артериального давления (АД). К настоящему времени доказана наследственная природа тревожности и найдены гены нейромедиаторных систем, влияющих на формирование тревожности, например полиморфные варианты генов катехоламинергической системы, в частности, инсерционно-делеционный полиморфизм гена рецептора дофамина второго типа (-141C Ins/Del DRD2) [3. С. 23; 7. С. 12] и полиморфизм гена переносчика норадреналина (-1287 G>A NET) [3. С. 15].

Цель настоящего исследования – определение и анализ взаимосвязи тревожности с полиморфизмами 141 C Ins/Del DRD2 и -1287G>A NET, состоянием системной гемодинамики, особенностями циркадного профиля АД у подростков с ЭАГ.

**Материалы и методы.** Обследовано 95 подростков мужского пола в возрасте от 14 до 17 лет ( $15,92 \pm 1,12$ ). Все пациенты обследованы на базе клиники ФГБУ НЦ проблем здоровья семьи и репродукции человека СО РАМН г. Иркутска и имели верифицированный диагноз ЭАГ.

Оценку тревожности производили по шкале реактивной и личностной тревожности по Ч.Д. Спилбергеру – Ю.Л. Ханину. После проведения психодиагностического тестирования все подростки были разделены на 2 группы в соответствии с показателем личностной тревожности (ЛТ). В 1-ю группу (n = 51) вошли подростки с ЭАГ, имеющие нормативный уровень ЛТ (низкий и умеренный уровень, что соответствует разбросу 1–44 баллов), во 2-ю (n = 44) – подростки с ЭАГ, имеющие высокий уровень ЛТ (45 и более баллов).

Определение адреналина, норадреналина и дофамина в крови осуществляли методом иммуноферментного анализа, оценивали также содержание в крови гормона стресса – кортизола (в 8.00 и 23.00). Оценку частот генотипов и аллелей полиморфных вариантов изучаемых генов осуществляли в следующем порядке: ДНК выделяли из крови методом аффинной сорбции, анализ рестрикционных полиморфизмов 141 C Ins/Del, -1287G>A, -1291C>G проводили методом полимеразной цепной реакции синтеза ДНК, полученные последовательности ДНК инкубировали с рестриктазой и разделяли с помощью электрофореза в полиакриламидном геле, окрашенном бромистым этидием.

Оценку циркадной динамики производили методом суточного мониторинга артериального давления (СМАД) с использованием аппарата Oscar 2 для системы OXFORD Medilog Prima. Гемодинамику изучали методом эхокардиографии (Эхо-КГ) с использованием аппарата Aloka SSD-1400 (Япония). Статистическую обработку проводили с помощью программ SPSS 17 и Statistica 8.1.

**Результаты и обсуждение.** В 1-й группе средний уровень ЛТ составил  $36,02 \pm 6,42$ , во 2-й –  $49,79 \pm 5,55$ .

Сравнительная оценка распространенности частот генотипов и аллелей полиморфизмов 141CIns/Del, -1287G>A между исследуемыми группами не показала статистически значимых различий (табл. 1).

Т а б л и ц а 1

**Распределение частот генотипов и аллелей в основной и контрольной группах**

Ген	Полиморфизм	1-я группа, %	n	2-я группа, %	n
DRD2	Ins/Ins	78,43	40	72,72	33
	Ins/Del	21,57	11	20,45	9
	Del/Del	0	0	6,83	3
NET	GG	58,82	30	40,9	18
	GA	29,41	15	54,55	24
	AA	11,77	6	4,55	2

Отсутствие различий между исследуемыми выборками может быть обусловлено недостаточным их объемом и требует расширения выборки. Несмотря на отсутствие статистически значимых различий, очевидно, что в группе пациентов, имеющих высокий уровень ЛТ, отмечено 3 носителя гомозиготного генотипа по мутантной аллели Del и меньшее количество пациентов-носителей гомозиготного генотипа

Ins/Ins, в отличие от группы пациентов, имеющих нормативный уровень тревожности. -141CIns/Del DRD2 определяет чувствительность рецепторов дофамина второго типа. Данный полиморфизм относится к числу инсерционно-делеционных, т.е. физиологический ответ зависит от того, произошла в гене делеция (удаление) или инсерция (вставка) некоторой последовательности нуклеотидов. Делетированная аллель является функционально неблагоприятной для формирования отчужденности личности, шизофрении, алкогольной зависимости, ассоциирована с высоким уровнем тревожности у здоровых индивидов [7. Р. 12]. Носители гомозиготного генотипа по данной аллели имеют статистически значимо более высокий уровень тревожности и черт тревожного ряда, а также повышенный уровень нейротизма по сравнению с носителями инсерционного аллеля и гомозиготного генотипа по данному аллелю.

Сравнение распространенности частот генотипов и аллелей полиморфизма -1287G>A гена NET (переносчика норадреналина) также не показало статистически значимых различий, при этом очевидно увеличение процента носителей мутантного аллеля в группе с высоким уровнем тревожности (59,05%) по сравнению с группой пациентов с нормативным уровнем тревожности (41,08%). Данный полиморфизм регулирует обратный захват норадреналина в пресинапс. Кроме того, обратный захват дофамина в пресинапс в префронтальной коре также осуществляется главным образом посредством переносчика адреналина. Установлено, что аллель G является более благоприятным для защиты от дефицита торможения [4. С. 65–94; 5. С. 691–694]. Если происходит нарушение, то избыточное содержание НА и дофамина в префронтальной коре приводит к повышенной возбудимости, снижению самоконтроля, повышению тревожности. Отечественными учеными [3. С. 15] показано, что полиморфизм -1287G>A гена NET ассоциирован с нейротизмом.

Изучение распределения значений ЭхоКГ в исследуемых группах выявило статистически значимые различия по показателям минутного объема кровообращения (МОК) и ударного объема (УО), кроме того, установлена тенденция в различиях между группами по показателю сердечного индекса (СИ) (табл. 2).

Т а б л и ц а 2

**Показатели гемодинамики, определяемые методом ЭхоКГ, у пациентов с ЭАГ, имеющих нормативный и высокий уровень тревожности**

Показатель	Пациенты с нормативным уровнем тревожности	Пациенты с высоким уровнем тревожности	Норма	p
МОК, л/мин	6,22±2,2 (4,02–8,42)	7,13±2,11 (5,02–9,24)	4,5–6,5	0,047
СИ, л/мин/м <sup>2</sup>	3,22±1,11(2,11–4,33)	4,01±0,8 (3,21–4,81)	2,2–3,7	0,072
УО, мл	87,47±18,65	98,75±16,59	65–100	0,008

*Примечание.* МОК – минутный объем кровообращения, СИ – сердечный индекс, УО – ударный объем.

Показано статистически значимое увеличение уровня ударного объема (УО) и минутного объема кровообращения (МОК) у подростков 1-й группы в сравнении с подростками 2-й группы. При этом в обеих группах значения уровня МОК как соответствовали норме, так и выходили за диапазон референтных значений. МОК, наряду с общим периферическим сопротивлением сосудов, оказывает основное влияние на уровень АД [1. С. 240]. Сравнение групп по концентрации в плазме крови катехоламинов и уровню кортизола не выявило статистически значимых различий.

Сравнение изучаемых групп по параметрам суточного мониторинга АД (СМАД) позволило определить статистически значимые различия между группами по индексу времени САД (ИВ) ночью:  $24,95 \pm 21,92$  и  $39,18 \pm 29,74$  соответственно ( $p = 0,012$ ). ИВ – прогностически неблагоприятный показатель циркадного ритма АД, отражающий долю повышенного АД в течение определенного времени суток. Как видно, высокий уровень ЛТ может влиять на формирование повышенных цифр АД в ночное время суток. Таким образом, высокий уровень тревожности ассоциирован с такими показателями гемодинамики и циркадного ритма АД, как минутный объем кровообращения, ударный объем и индекс времени гипертензии САД в ночное время у подростков с ЭАГ.

**Заключение.** Результаты исследования показывают, что полиморфизмы -141C Ins/Del гена DRD2 и -1287 G>A гена NET могут влиять на формирование более высокого уровня тревожности у подростков с ЭАГ. Наследственная природа тревожности усугубляет течение ЭАГ, так как наследственно обусловленная тревожность требует раннего вмешательства и применения психокоррекции и психопрофилактики еще на ранних стадиях болезни, а также назначения противотревожной медикаментозной терапии. Что касается изучения взаимоотношений тревожности с гемодинамическими показателями и циркадным профилем АД, то пациенты с высоким уровнем тревожности имеют прогностически более неблагоприятные характеристики сердечно-сосудистой деятельности, характеризующиеся увеличением продолжительности повышенного АД в ночное время суток и ухудшением параметров гемодинамики, способствующих повышению АД. Таким образом, тревожность представляет собой важное звено в патогенезе ЭАГ и требует изучения ее наследственной предрасположенности.

## Литература

1. Барсуков А.В., Шустов С.Б. Артериальная гипертензия. Клиническое профилирование и выбор терапии. СПб. : ЭЛБИ-СПб, 2004. 225 с.
2. Ильин Е.П. Эмоции и чувства. 2-е изд. СПб. : Питер, 2011. 783 с.

3. *Казанцева А.В.* Молекулярно-генетические основы черт темперамента и личности : автореф. дис. ... канд. биол. наук. Уфа, 2008. 23 с.
4. *Barkley R.A.* Behavioral inhibition, sustained attention, and executive functions: constructing a unifying theory of ADHD // *Psychol Bull.* 1997. Vol. 121. P. 65–94.
5. *Joung Y., Kim C., Moon J. et al.* Association Studies with ADHD in Korean population/ *Y. Joung* // *Am J Med Genet B Neuropsychiatr Genet.* 2009. Vol. 153B. P. 691–694.
6. *Markovitz J.H., Matthews K.A., Kannel W.B. et al.* Psychological predictors of hypertension in the Framingham Study. Is there tension in hypertension? // *JAMA.* 1993. Vol. 279. P. 2439–2443.
7. *Reif A., Lesch K.P.* Toward a molecular architecture of personality // *Behav. Brain Res.* 2003. Vol. 139 (1–2). P. 1–20.

#### ANXIETY IN ESSENTIAL ARTERIAL HYPERTENSION: STUDYING OF PATHOGENETICALLY SIGNIFICANT MECHANISMS

Gomboeva A.S. (Irkutsk)

**Summary.** There were diagnosed 95 male adolescents aged 14–17 with essential arterial hypertension. It is shown that polymorphisms of the catecholamine system may influence to formation a higher level of anxiety. Patients with high level of anxiety are characterized by higher level of hypertension time index of systolic blood pressure at night and the deterioration of systemic hemodynamic parameters.

**Key words:** gender; catecholamines; anxiety; hypertension; hemodynamics.