

ОБЗОРЫ И ЛЕКЦИИ

УДК 616.891+575.1+159.922

К ВОПРОСУ ОБ ИЗУЧЕНИИ ВЗАИМОДЕЙСТВИЯ ПСИХОСОЦИАЛЬНЫХ И ГЕНЕТИЧЕСКИХ ФАКТОРОВ РИСКА СЕРДЕЧНО-СОСУДИСТЫХ ЗАБОЛЕВАНИЙ (ЧАСТЬ I)

О.В. Сенаторова^{1,2}, Е.В. Акимова^{1,2}, В.В. Гафаров², Е.И. Гакова^{1,2}, В.А. Кузнецов¹

¹Филиал НИИ кардиологии "Тюменский кардиологический центр"

²Межведомственная лаборатория эпидемиологии сердечно-сосудистых заболеваний РАН, Новосибирск, Томск, Тюмень

E-mail: olga_senatorova@mail.ru

THE RELATIONSHIPS BETWEEN PSYCHOSOCIAL AND GENETIC RISK FACTORS FOR CARDIOVASCULAR DISEASES (PART I)

O.V. Senatorova^{1,2}, E.V. Akimova^{1,2}, V.V. Gafarov², E.I. Gakova^{1,2}, V.A. Kuznetsov¹

¹Branch of Institute of Cardiology "Tyumen Cardiology Center"

²Interdepartmental Laboratory for Epidemiology of Cardiovascular Diseases RAS, Novosibirsk, Tomsk, Tyumen

Многочисленные исследования последнего десятилетия выявили значительное повышение уровня психосоциального стресса у населения. Формирование сердечно-сосудистых заболеваний (ССЗ) напрямую связано с психосоциальными факторами. С пониманием гетерогенности ССЗ основной задачей предиктивной медицины является выявление индивидов групп высокого риска по развитию многофакторных заболеваний до этапа клинических проявлений. В обзоре приводится анализ связи полиморфизма ключевых генов-кандидатов серотонинэргической и дофаминэргической систем с психоэмоциональными характеристиками, в частности, с депрессией, тревожностью, враждебностью, которые определяют устойчивость к хроническим стрессорам.

Ключевые слова: психосоциальные факторы, сердечно-сосудистые заболевания, гены-кандидаты дофаминэргической системы, гены-кандидаты серотонинэргической системы.

Numerous studies of the recent decade detected a significant increase in the psychosocial stress level. Development of cardiovascular diseases (CAD) directly depends upon the psychosocial factors. Considering the heterogeneity of CAD, the principal aim of predictive medicine is to identify individuals of high-risk groups for developing multifactorial diseases before their clinical manifestations. The review presents the analysis of associations between polymorphisms of key candidate genes of the serotonergic and the dopaminergic systems and psycho-emotional characteristics such as depression, anxiety, and hostility, the traits determining tolerance to chronic stress factors.

Key words: psychosocial factors, cardiovascular diseases, candidate genes of the dopaminergic system, candidate genes of the serotonergic system.

Негативные тенденции в здоровье населения и рост смертности от ССЗ нельзя полностью объяснить с позиций действия традиционных факторов риска (ФР). Современные исследователи обращают внимание на роль психосоциальных (неконвенционных) факторов в возникновении артериальной гипертензии (АГ) и ишемической болезни сердца (ИБС), которые проявляют себя как независимые ФР развития указанных ССЗ, неблагоприятных исходов и смерти от заболеваний сердечно-сосудистой системы [3–6, 16–19, 23, 29].

Многочисленные исследования последнего десятилетия выявили значительное повышение уровня психосоциального стресса у населения, увеличение распространенности психологической дезадаптации, пограничных психических расстройств, уровня тревожности, враждебности, депрессивных расстройств у населения. При этом

отмечено увеличение доли депрессии среди всех остальных форм психической патологии [3, 12, 23, 26, 39].

Результаты недавнего исследования указывают на то, что "кризис" смертности от ИБС в России был в значительной степени спровоцирован резкими социально-экономическими преобразованиями, которые вызвали состояние психосоциального дистресса у большей части населения [37]. При этом в условиях амбулаторного наблюдения у больных с ИБС с высоким сердечно-сосудистым риском выявлена высокая частота (32,1%) депрессивных расстройств. Доказано, что у больных ИБС с депрессией высокая частота сочетаемости ФР сердечно-сосудистых осложнений и ассоциированных клинических состояний взаимосвязана с высокой значимостью психосоциальных факторов, обусловленных психосоциальным стрессом, отсутствием социальной поддержки, инвалидностью,

низким доходом, значительным снижением социально-психологической адаптации и показателей качества жизни, в совокупности неблагоприятно влияющих на течение и прогноз заболевания [27].

При анализе динамики распространенности психосоциальных факторов в течение 20-летнего периода установлен рост личностной тревожности, жизненного истощения и нарушений сна, что свидетельствует о сохранении социальной напряженности в популяции. Е.А. Громова (2012) предлагает разделить психосоциальные факторы на две основные категории: хронические стрессоры (социальные факторы) и эмоциональные факторы (психологические факторы) [23].

В то же время появились работы, свидетельствующие о том, что наряду с факторами внешней среды существует также *генетическая предрасположенность* к этому заболеванию. Исследования в области генетики ССЗ, направленные на раскрытие генетической детерминанты, подтвердили наличие факта наследственной предрасположенности к данным заболеваниям [31, 33]. Большинство ССЗ, в частности, таких, как ИБС, АГ, инфаркт миокарда (ИМ), а также большинство психических заболеваний, в частности, маниакально-депрессивный психоз, относят к многофакторным наследственным заболеваниям, так как они являются следствием взаимодействия многих генов с неблагоприятными факторами окружающей среды. При этом развитие большинства многофакторных заболеваний (МФЗ) определяется мутациями не в одном гене, а сразу в нескольких генах, которые реализуются при влиянии соответствующих неблагоприятных средовых условий [20]. С пониманием гетерогенности этих заболеваний основной задачей предиктивной медицины стало выявление индивидов групп высокого риска по развитию МФЗ до этапа клинических проявлений, а, следовательно, своевременная профилактика и индивидуализация терапии. В изучении наследственной предрасположенности МФЗ немаловажен один из подходов – анализ генов-кандидатов, который в значительной мере может приблизить к глубокому пониманию патогенеза, что, в свою очередь, оказывается полезным при индивидуальном прогнозировании и разработке рекомендаций по профилактике ССЗ [10, 24]. Доказано, что функциональные характеристики генотипа зависят от окружающей его среды, условий жизни данной популяции [29, 32]. На примере изучения популяционно-генетической структуры населения Ростовской области показано, что подразделенность популяций является объективным фактором, который не могут уничтожить даже значительные депопуляционные процессы [28]. Следует отметить, что слабые эффекты генов на популяционном уровне могут у части индивидумов вызвать катастрофическое событие в распространении патологического процесса [36].

Стратегия поиска генов, связанных с психопатическими личностными расстройствами, основывается на использовании свойств молекулярно-генетического полиморфизма, а также на психобиологической модели, которая была предложена известным американским психологом Р. Клониджером и получила дальнейшее развитие в работах его последователей [43]. Согласно этой модели, основные черты темперамента тесно связаны с

определенными биохимическими процессами, происходящими в мозгу человека. Были показаны ассоциации генов серотонинэргической системы с нейротизмом, генов дофаминэргической системы – с экстравертным поведением, с такой чертой темперамента человека, как тяга к риску, стремлением к новым ощущениям и “поиску новизны”, а генов норадренэргической системы – с раздражительностью, негативной эмоциональностью и гиперактивностью. Данные нейромедиаторные системы объединяет связь с мотивационной основой поведения, тревожностью, агрессивностью, системой подкрепления [30].

Установлено, что *серотонинэргическая система* является важным регулятором поведения и эмоций, отвечает за возникновение реакций страха, тревожности, влияя на агрессивность, направленную на себя и на окружающих, суицидальное поведение и депрессивность, аутические черты [21, 47]. Гены-кандидаты психоэмоциональных личностных расстройств – это гены триптофангидроксилазы, транспортера серотонина и серотониновых рецепторов различных типов. В гене, кодирующем транспортер серотонина (5-НТТ), расположенном в регионе 17q 11.2, описан полиморфный участок, представленный различным числом повторяющихся последовательностей ДНК. К настоящему времени накоплены работы, касающиеся именно изучения полиморфизма 5-НТТ с депрессией и суицидальным поведением [42, 49]. Были найдены 2 аллеля этого гена, которые обозначили как длинный и короткий, состоящие из 16 и 14 повторов соответственно. При изучении темперамента у носителей разных аллелей было обнаружено, что носители короткого аллеля являются более тревожными людьми по сравнению с носителями длинного аллеля. Известно, что у психически здоровых людей носительство короткого аллеля связывают с эмоциональной нестабильностью [45]. Обнаружено повышение частоты короткого аллеля в группах больных депрессией и у людей с субклиническими депрессивными проявлениями, а также у лиц, совершивших суицид [52]. Кроме этого, по данным литературы, признаки депрессии чаще проявлялись у людей, генотип которых содержал одну или две копии короткого аллеля при воздействии неблагоприятных жизненных обстоятельств [7].

В некоторых публикациях обнаружена ассоциация полиморфных маркеров гена 5-НТТ с алкоголизмом и наркоманией [21]. Выявлена корреляция коротких аллелей VNTR-полиморфизма 5-НТТ с низким уровнем серотонина и, соответственно, с импульсивным, агрессивным поведением, склонностью к суициду (Канада, Германия, Чили) [50].

Дофаминэргическая система, как известно, кроме регуляции психомоторных функций выполняет функции системы “вознаграждения” мозга. В последние годы были клонированы и активно изучаются гены, кодирующие рецепторы дофамина, и выделены пять типов рецепторов: D1, D2, D3, D4 и D5. По характеру внутриклеточной активности их подразделяют на D1-подобные (D1, D5) и D2-подобные (D2, D3, D4). Рецепторы участвуют в процессах мотивации, обучения, тонкой моторной координации, модулирования нейроэндокринных сигналов. Согласно современным данным, сочетание определенных

изменений в структуре генов, кодирующих D2-, D4- и D5-рецепторы, может лежать в основе формирования особенностей темперамента и поведения личности. Врожденный дефицит дофаминэргической нейромедиации в системе подкрепления мозга является основой склонности к депрессивным состояниям, постоянному чувству неудовлетворенности и, соответственно, с высокой вероятностью, склонности к злоупотреблению алкоголем, никотином и антисоциальному поведению. Среди потенциальных кандидатов рассматриваются не только гены рецепторов, но и ферментов синтеза медиатора, а также гены, кодирующие транспортные белки [9, 10].

Одним из важнейших функциональных белков дофаминовой системы является дофамин-транспортный белок (DAT), который отвечает за обратный захват медиатора пресинаптической терминалью, картирован на коротком плече хромосомы 5p15.3 и был впервые клонирован в 1992 г. [8]. Исследователи обращают особое внимание на 40-нуклеотидный тандемный повтор (VNTR) в нетранслируемой области гена. Число таких повторов может колебаться от 3 до 11. Ген DAT может рассматриваться как один из генов предрасположенности к развитию психических заболеваний, в патогенезе которых основную роль отводят нарушениям обмена дофамина, и может предполагать наличие связи с предрасположенностью к различным видам наркоманий [8, 40, 46]. В ряде работ имеются как подтверждения, так и опровержения ассоциации аллеля данного гена, содержащего 10 повторов с синдромом “дефицита внимания и гиперактивности” у детей [10]. Однако ген DAT имеет в структуре и другие полиморфизмы, которые тоже могут иметь значение для связи с когнитивными и поведенческими нарушениями [51]. На примере открытой популяции русских мужчин в возрасте 25–64 лет, жителей мегаполиса Западной Сибири, с депрессией оказался достоверно ассоциирован аллель 9-го гена DAT [12].

Ген DRD2, локализованный на хромосоме 11 q22-q23, включающий в себя 8 экзонов, рассматривается как один из главных генов-кандидатов эндогенных психозов [8]. По данным зарубежных публикаций о связи личностных расстройств с рецепторами дофамина, английскими учеными ген дофаминового рецептора DRD2 рассматривается как ген-кандидат образований obsessions, компульсивного влечения к наркотикам, с нарушением понимания прогноза неблагоприятных последствий [54]. Среди всех исследуемых на предмет ассоциации с алкогольной зависимостью этот генетический вариант наиболее изучен. Однако результаты носят противоречивый характер. При исследовании в испанской популяции обнаружена ассоциация аллеля A1 гена DRD2 в Taq1 полиморфизме с предрасположенностью к употреблению алкоголя и асоциальным личностным поведением вследствие дофаминэргической недостаточности и выраженного синдрома дефицита вознаграждения [55]. С другой стороны, в ряде работ не выявлено связи ни одного из аллелей гена DRD2 с алкогольной зависимостью [38, 44].

Особый интерес представляет рецептор D4, функциональная активность которого проявляется в структурах лимбической системы мозга. Ген рецептора дофамина четвертого типа DRD4 может рассматриваться в каче-

стве гена-кандидата при изучении у человека “поиска новизны” [22]. В результате молекулярно-генетических исследований гена DRD4 выявлен высокополиморфный участок в 3-экзоне, с которым связывают некоторые психоэмоциональные черты человека [8, 48]. У разных людей изменение нуклеотидных повторов в этом гене варьировало от 2 до 10, но в популяции европеоидов чаще от 4 до 7 [53]. Обнаружено, что лица, имеющие аллель с числом повторов 7, отличались большей тягой к “поиску новизны”, чем лица с числом повторов, равным 4, что может в среднем говорить о том, что обладатели аллеля 7 более любознательны и экстравагантны, более импульсивны и раздражительны, а также чаще склонны нарушать мешающие им правила [22]. Новозеландские исследователи выявили, что двойные повторы в 3-экзоне гена DRD4 ассоциированы с такими психическими нарушениями, как личностные расстройства избегания и с симптомами обсессивно-компульсивного личностного расстройства [58]. Следует указать, что в результате исследования русской популяции мужчин в возрасте 25–64 лет, жителей мегаполиса Западной Сибири, с депрессией достоверно ассоциирован аллель 6 гена DRD4, с высоким уровнем жизненного истощения достоверно ассоциирована аллель 7-го гена DRD4. Высокий уровень враждебности чаще встречался у носителей длинных аллелей данного гена, а у носителей коротких аллелей враждебность не обнаруживалась или была на низком уровне [12–14].

Кроме этого, проведены исследования по изучению связи данного гена с факторами риска ИБС, в частности, с повышением артериального давления (АД). Полученные результаты выявили у евроамериканцев ассоциацию “длинных” повторов в гене DRD4 с повышенным систолическим и диастолическим АД [56]. В русской популяции была выявлена ассоциация между наличием аллелей гена DRD4 с 7 или 8 повторами и повышенным систолическим и диастолическим АД только у женщин [41].

В заключение можно отметить, что увеличение доступности картированных SNP, завершение проекта “НарМар”, развитие микрочиповых технологий генотипирования и биоинформатики дает основание для прогноза возрастания активности в изучении генетических ассоциаций в направлении поиска связи МФЗ с генетическими вариантами отдельных генов (генов-кандидатов) [59].

Анализ результатов многочисленных исследований, направленных на поиск взаимосвязи молекулярно-генетических характеристик с различными МФЗ, может, по видимому, свидетельствовать о том, что причинно-следственные отношения между одним конкретным геном и сложным симптомокомплексом, к которому относятся ССЗ, в целом представляются неоднозначными из-за выраженного модифицированного воздействия условий среды. В России исследования в этой области малочисленны и сводятся в большинстве своем к изучению “фенотип-генотип”. Важным аспектом, изучаемым исследователями в развитии ССЗ, является изучение не только взаимосвязи в системе “фенотип-генотип”, но и его анализ в купе с ключевыми аспектами жизни людей, условиями их труда и образом жизни, что должно рассматриваться как результат сложного взаимодействия средовых,

социальных, психических, биохимических и генетических факторов. При проведении таких исследований могут быть получены полезные данные для определения стрессоустойчивости человека, склонности к психоэмоциональным проявлениям, а, следовательно, к психосоматическим расстройствам и ранней диагностике до этапа клинических проявлений.

Авторы заявляют об отсутствии конфликта интересов.

Литература

- Акимова Е.В., Каюмова М.М., Гакова Е.И. и др. Ассоциации ишемической болезни сердца с некоторыми психосоциальными факторами риска в мужской популяции 25–64 лет // Кардиология. – 2012. – Т. 52, № 12. – С. 12–16.
- Акимова Е.В., Кузнецов В.А., Гафаров В.В. и др. Некоторые поведенческие факторы риска сердечно-сосудистых заболеваний у мужчин средних возрастных групп // Терапевтический архив. – 2009. – Т. 81, № 1. – С. 56–60.
- Акимова Е.В., Каюмова М.М., Смазнова О.В. и др. Психосоциальная составляющая здоровья в тюменской мужской популяции 25–64 лет // Мир науки, культуры, образования. – 2012. – № 1. – С. 257–260.
- Акимова Е.В., Гакова Е.И., Пушкарев Г.С. и др. Риск сердечно-сосудистой смерти и социальное положение в тюменской когорте: результаты 12-летнего проспективного исследования // Кардиология. – 2010. – Т. 50, № 7. – С. 43–48.
- Акимова Е.В., Кузнецов В.А., Гафаров В.В. Риск сердечно-сосудистой смерти в разных социальных группах открытой популяции Тюмени // Профилактика заболеваний и укрепление здоровья. – 2006. – № 4. – С. 33–37.
- Факторы хронического социального стресса в открытой популяции среднеурбанизированного сибирского города: учебн. пособие / Е.В. Акимова, Е.И. Гакова, О.В. Смазнова и др. – Тюмень : ТюмГНГУ, 2014. – 122 с.
- Алфимова М.В., Голимбет В.Е., Каравайцева Г.И. и др. Модулирующее влияние полиморфизма гена переносчика серотонина на особенности психической дезадаптации у родственников больных эндогенными психозами // Журнал неврологии и психиатрии им. С.С. Корсакова. – 2007. – Т. 107, № 1. – С. 46–51.
- Анохина И.П. Биологические механизмы предрасположенности к психоактивным веществам // Психиатрия и психофармакотерапия. – 2007. – Т. 9, № 1. – С. 10–14.
- Бочков Н.П., Асанов А.Ю., Аксонова М.Г. и др. Генетические факторы в этиологии и патогенезе наркоманий (обзор литературы) // Медицинская генетика. – 2003. – № 6. – С. 238–246.
- Бочков Н.П., Лавров Е.Л., Григоренко А.В. Генетика синдрома дефицита внимания и гиперактивности // Медицинская генетика. – 2007. – № 7. – С. 9–13.
- Гайсина Д.А., Морозова А.А., Асадуллин А.Р. и др. Генетические факторы в эпидемиологии и патогенезе униполярной депрессии // Медицинская генетика. – 2005. – № 12. – С. 548–555.
- Гафаров В.В., Воевода М.И., Громова Е.А. и др. Ассоциация депрессии с полиморфизмом генов нейромедиаторной системы головного мозга в открытой популяции среди мужчин 25–64 лет мегаполиса Западной Сибири (г. Новосибирск) (Эпидемиологическое исследование по программе ВОЗ “MONICA-psychosocial”) // Обозрение психиатрии и медицинской психологии. – 2012. – № 2. – С. 35–39.
- Гафаров В.В., Воевода М.И., Громова Е.А. и др. Ассоциация полиморфизма генов дофаминергической системы (DRD4, DAT) с жизненным истощением в открытой популяции среди мужчин 25–64 лет (Новосибирск) // Неврология, Нейропсихиатрия, Психосоматика. – 2012. – № 1. – С. 57–63.
- Гафаров В.В., Воевода М.И., Громова Е.А. Враждебность и полиморфизм генов дофаминергической системы (DRD4 и DAT) в открытой популяции мужчин 25–64 лет г. Новосибирска // Мир науки, культуры, образования. – 2011. – Т. 31, № 6. – С. 136–137.
- Гафаров В.В., Воевода М.И., Громова Е.А. и др. Генетические маркеры личностной тревожности как одного из факторов риска сердечно-сосудистых заболеваний (эпидемиологическое и генетическое исследование по программе ВОЗ “MONICA”, подпрограмма “MONICA-психосоциальная”) // Терапевтический архив. – 2013. – № 4. – С. 47–51.
- Гафаров В.В., Панов Д.О., Громова Е.А. и др. Жизненное истощение и 16-летний риск инсульта в женской популяции г. Новосибирска (эпидемиологическое исследование на основе программы ВОЗ “Monica-psychosocial”) // Российский кардиологический журнал. – 2013. – № 2 (Приложение 2: материалы форума “Российский Дни Сердца”). – С. 41–42.
- Гафаров В.В., Громова Е.А., Гагулин И.В. и др. Изучение влияния стресса на риск артериальной гипертензии в открытой популяции среди мужчин 25–64 лет (эпидемиологическое исследование на основе программы ВОЗ “MONICA – PSYCHOSOCIAL”) // Артериальная гипертензия. – 2013. – № 19. – С. 27–31.
- Гафаров В.В., Панов Д.О., Громова Е.А. и др. Связь враждебности с другими психосоциальными факторами в открытой популяции среди женщин 25–64 лет в г. Новосибирске // Мир науки, культуры, образования. – 2013. – № 1. – С. 246–248.
- Гафаров В.В., Громова Е.А., Гафарова А.В. и др. Роль стресса в возникновении инсульта: 14-летнее эпидемиологическое исследование по программе ВОЗ “Monica” – психосоциальная // Мир науки, культуры, образования. – 2013. – № 1. – С. 261–263.
- Генетический паспорт – основа индивидуальной и предиктивной медицины / под ред. В.С. Баранова. – СПб. : Изд-во Н-Л, 2009. – 528 с.
- Голимбет В.Е., Гриценко И.К., Алфимова М.В. и др. Полиморфные маркеры промоторного участка гена дофаминового рецептора D4 и черты темперамента у психически здоровых людей из русской популяции // Генетика. – 2005. – Т. 41, № 7. – С. 966–972.
- Голимбет В.Е. Генетические аспекты эндогенных психозов и медико-генетическое консультирование // Медицинская генетика. – 2008. – № 10. – С. 14–19.
- Громова Е.А. Психосоциальные факторы риска сердечно-сосудистых заболеваний // Сибирский медицинский журнал (Томск). – 2012. – Т. 27, № 2. – С. 22–29.
- Девришбекова З.М., Иванченко Д.М., Кательницкая Л.И. Генетически обусловленные факторы риска развития инфаркта миокарда [Электронный ресурс] // Профилактика и укрепление здоровья. – 2008. – № 2. – URL: <http://www.mediasphera.ru/journals/prof/451/6278/> (дата обращения: 20.11.2015).
- Джинчарадзе Е.В. Понятие и роль повседневных стрессовых событий в патогенезе пограничных психических расстройств // Вестник МЕДСИ. – 2014. – № 24. – С. 58–67.
- Дмитриева Т.Б., Положий Б.С. Этнокультуральная психиатрия. – М. : Медицина, 2003. – 448 с.
- Евсюков А.А., Петрова М.М., Гарганеева Н.П. и др. Депрессивные расстройства в кардиологии // Кардиосоматика. – 2014. – № 2. – С. 40–42.
- Ельчинова Г.И., Кривенцова Н.В. Обсуждение результатов популяционно-генетического исследования населения Ростовской области. – Медицинская генетика. – 2005. – № 12. – С. 591–593.

29. Кабирова Ю.А. Семейные и психоэмоциональные факторы риска у больных с артериальной гипертензией и ишемической болезнью сердца : автореф. дис. ... канд. мед. наук. – Пермь, 2009. – 22 с.
30. Колесникова Л.И., Долгих В.В., Гомбоева А.С. Гены нейромедиаторных систем и психоэмоциональные свойства человека: серотонинергическая система // Бюллетень ВСНЦ СО РАМН. – 2011. – № 5. – С. 212–215.
31. Линчак Р.М. Генетические аспекты артериальной гипертензии // Вестник Национального медико-хирургического Центра им. Н.И. Пирогова. – 2007. – № 2. – С. 54–58.
32. Максимов В.Н. Связь наследственной отягощенности и полиморфизма некоторых генов-кандидатов с сердечно-сосудистыми заболеваниями, сосудистыми заболеваниями и их факторами риска в городской популяции Западной Сибири : автореф. дис. ... докт. мед. наук. – Новосибирск, 2007. – 45 с.
33. Машукова Ю.М., Евсиков, Е.М. и др. Генетические факторы в развитии артериальной гипертензии у человека и экспериментальных животных // Кардиолог. – 2006. – № 11. – С. 30–41.
34. Омеляненко М.Г., Шумакова В.А., Суховой Н.А. и др. Психоэмоциональные нарушения и эндотелиальная дисфункция в развитии сердечно-сосудистых заболеваний, ассоциированных с атеросклерозом // Сибирский медицинский журнал (Томск). – 2014. – № 3. – С. 18–24.
35. Погосова Г.В. Депрессия – фактор риска развития ишемической болезни сердца и предиктор коронарной смерти: 10 лет научного поиска // Кардиология. – 2012. – № 12. – С. 4–11.
36. Пузырев В.П., Степанов В.А., Макеева О.А. Синтропные гены болезней сердечно-сосудистого континуума // Медицинская генетика. – 2009. – № 3. – С. 31–38.
37. Разводовский Ю.Е. Суицид и смертность от ишемической болезни сердца: популяционный уровень связи [Электронный ресурс] // Психиатрия, психотерапия и клиническая психология. – 2012. – № 1. – URL: http://www.recipe.by/izdaniya/periodika/psihiatriya/archiv/ppkp_1_2012/originalnye/1342663669.html (дата обращения 23.11.2015).
38. Тараскина А.Е., Пчелина С.Н., Ремизов М.Л. и др. Генетические факторы риска развития алкогольной зависимости у мужчин // Медицинская генетика. – 2006. – № 10. – С. 16–20.
39. Трубачева И.А. Популяционные закономерности сердечно-сосудистого риска у мужчин 25–64 лет среднеурбанизированного города Западной Сибири : автореф. дис. ... докт. мед. наук. – Томск, 2008. – 48 с.
40. Черепкова Е.В. Молекулярно-генетические исследования У лиц с опиоидной и каннабиоидной зависимостями (Обзор литературы) // Сибирский вестник психиатрии и наркологии. – 2009. – № 2. – С. 114–118.
41. Юдин Н.С., Мишакова Т.М., Игнатъева Е.В. и др. Ассоциация полиморфизма гена DRD4 с некоторыми факторами риска сердечно-сосудистых заболеваний // Вавиловский журнал генетики и селекции. – 2014. – Т. 18, № 4/3. – С. 1259–1266.
42. Brummet V.H., Boil C.H. Effect of environmental stress and gender on association among symptoms of depression and serotonin transporter gene link polymorphic region (5-HTTLPR) // Behav. Genet. – 2008. – Vol. 38. – P. 34–43.
43. Cloninger C.R., Svrakis D.M., Przybeck T.R. Psychobiological predict future depression? A twelve-monice follow-up 631subjects // J. Affect. Disord. – 2006. – Vol. 92, No. 1. – P. 35–44.
44. Disk D.M., Foroud T. Candidate genes for alcohol dependence: a review of genetic evidence from human studies // Alcoholism: clinical and experimental research. – 2003. – Vol. 27(5). – P. 868–879.
45. Ebstein R.P. The molecular genetic architecture of human personality: beyond self-report questionnaires // Mol. Psychiatry. – 2006. – Vol. 11(5). – P. 427–445.
46. Gizer I., Ficks C., Waldman I. Candidate gene studies of ADHD: a meta-analytic review. Hum. Genet. – 2009. – Vol. 126. – P. 51–90.
47. Hesl D., Tassone F. Brief report: aggression and stereotypic behavior in males with fragile X syndrome moderation secondary genes “single genes” decoders // J. Autism Dev. Disord. – 2008. – Vol. 38. – P. 184–189.
48. Hopfer C.G., Young S.E., Purcell S. et al. Cannabis receptor haplotype associated with fewer cannabis dependence symptoms in adolescents // Am. J. Med. Genet. – 2006. – Vol. 141, No. 8. – P. 895–901.
49. Kendler K.S. Genetic and environmental pathways to suicidal behavior: Relations of a genetic epidemiologist // Eur. Psychiatry. – 2010. – Vol. 25, No. 5. – P. 300–303.
50. Koch W., Schaaff N., Popperl G. et al. ADAM and SPECT in patients with borderline personality disorder and healthy control subjects // J. Psychiatry Neurosci. – 2007. – Vol. 32, No. 4. – P. 234–240.
51. Langley K. et al. No support for association between dopamine transporter (DAT1) gene and ADHD // Amer. J. of Medical genetics. Part B, Neuropsychiatric Genetics: the Official Publication of the international society of Psychiatric Genetics. – 2005. – Vol. 139. – P. 7–10.
52. Levinson D.F. The genetics of depression: a review // Boil. Psychiatry. – 2006. – Vol. 60(2). – P. 84–92.
53. Nikolaidis A., Gray J.R. ADHD and the DRD4 exon III 7-repeat polymorphism: an international meta-analysis // Soc. Cogn. Affect. Neurosci. – 2010. – Vol. 5, No. 2/3. – P. 188–193.
54. O’Sullivan S.S., Evans A.H., Lees A.J. Dopamine dysregulation syndrome: an overview of its epidemiology, mechanisms and management // 2009 CNS Drugs. – 2009. – No. 23. – P. 157–170.
55. Ponce G., Jimenez-Arriero M.A., Rubio G. et al. The A1 allele of the DRD2 gene (TaqI A polymorphisms) is associated with antisocial personality in a sample of alcohol-dependent patients // Eur. Psychiatry. – 2003. – Vol. 18, No. 7. – P. 356–360.
56. Sen S., Nesse R., Sheng L. et al. Association between a dopamine-4 receptor polymorphism and blood pressure // Am. J. Hypertens. – 2005. – Vol. 18, No. 9. – P. 1206–1210.
57. Gafarov V., Panov D., Gromova E. et al. The influence of depression on risk development of acute cardiovascular diseases in the female population aged 25-64 in Russia // Int. J. Circumpolar Health. – 2013. – No.72. – P. 1–5.
58. Walitza A., Scherag A., Renner T.J. et al. Transmission disequilibrium studies early onset of obsessive-compulsive disorder for polymorphisms in genes of the dopaminergic system // J. of Neural Transmission. – 2008. – Vol. 115. – P. 1071–1078.
59. Zintzaras E., Lau J. Trends in meta-analysis of genetic association studies // J. Hum. Genet. – 2008. – Vol. 53, No. 6. – P. 1–9.

Поступила 28.01.2016

Сведения об авторах

Сенаторова Ольга Владимировна, канд. мед. наук, младший научный сотрудник лаборатории эпидемиологии и профилактики сердечно-сосудистых заболеваний Филиала НИИ кардиологии “Тюменский кардиологический центр”.

Адрес: 625026, г. Тюмень, ул. Мельникайте, 111.

E-mail: olga_senatorova@mail.ru.

Акимова Екатерина Викторовна, докт. мед. наук, за-

ведущая лабораторией эпидемиологии и профилактики сердечно-сосудистых заболеваний Филиала НИИ кардиологии “Тюменский кардиологический центр”.

Адрес: 625026, г. Тюмень, ул. Мельникайте, 111.

E-mail: akimova@cardio.tmn.ru.

Гафаров Валерий Васильевич, докт. мед. наук, профессор, главный научный сотрудник НИИ терапии и профилактической медицины, руководитель Межведомственной лаборатории эпидемиологии сердечно-сосудистых заболеваний СО РАН (Новосибирск, Томск, Тюмень).

Адрес: 630089, г. Новосибирск, ул. Б. Богаткова, 175/1.

E-mail: gafarov@mail.ru.

Гакова Екатерина Ивановна, канд. мед. наук, старший научный сотрудник лаборатории эпидемиологии и профилактики сердечно-сосудистых заболеваний Филиала НИИ кардиологии “Тюменский кардиологический центр”.

Адрес: 625026, г. Тюмень, ул. Мельникайте, 111.

E-mail: gakova@cardio.tmn.ru.

Кузнецов Вадим Анатольевич, докт. мед. наук, профессор, директор Филиала НИИ кардиологии “Тюменский кардиологический центр”.

Адрес: 625026, г. Тюмень, ул. Мельникайте, 111.

E-mail: kuznets@cardio.tmn.ru.