

16. Психические расстройства и расстройства поведения (F00–F99). (Класс V МКБ-10, адаптированный для использования в Российской Федерации). Под ред. Б.А. Казаковцева, В.Б. Голланда. М.: Минздрав России, 1998;512 с.
17. Zigmond A.S., Snaith R.P. The hospital anxiety and depression scale. Acta Psychiatr Scand 1983;67(6):361–70.
18. Folstein M.F., Folstein S.E., McHugh P.R. «Mini-Mental State» A Practical Method for Grading the Cognitive State of Patients for the Clinician. J Psychiat Res 1975;12(3):189–98.
19. Slachevsky A., Dubois B. Frontal Assessment Battery and Differential Diagnosis of Frontotemporal Dementia and Alzheimer Disease. Archives of Neurology 2004;61(7):1104–7.
20. Бизюк А.П. Компендиум методов нейropsychологического исследования. Методологическое пособие. СПб.: Речь, 2005;400 с.
21. Crum R.M., Anthony J.C., Bassett S.S. et al. Population-based norms for the Mini-Mental State Examination by age and educational level. J Am Med Ass 1993;269:2386–91.
22. Mathuranath P.S., Nestor P.J., Berrios G.E. et al. A brief cognitive test battery to differentiate Alzheimer's disease and frontotemporal dementia. Neurology 2000;55(11):1613–20.
23. Dudas R.B., Berrios G.E., Hodges J.R. The Addenbrooke's cognitive examination (ACE) in the differential diagnosis of early dementias versus affective disorder. Am J Geriatr Psychiatr 2005;13(3):218–26.
24. Roca M., Torralva T., Lopez P. et al. Differentiating early dementia from major depression with the Spanish version of the Addenbrooke's Cognitive Examination. Rev Neurol 2008;46(6):340–3.
25. Бобров А.Е. Проблема соматизированных состояний: психопатологические и терапевтические аспекты. В сб.: Современные проблемы пограничных и аддитивных состояний. Томск, 1996;33–4.
26. Тхостов А.Ш. Психология телесности. М.: Смысл, 2002;287 с.

В.В. Гафаров^{1,2}, М.И. Воевода², Е.А. Громова^{1,2}, В.Н. Максимов², А.В. Гафарова^{1,2},

И.В. Гагулин^{1,2}, Н.С. Юдин³, Т.М. Мишакова³

¹УРАМН Межведомственная лаборатория эпидемиологии сердечно-сосудистых заболеваний СО РАМН, ²УРАМН НИИ терапии СО РАМН, ³Институт цитологии и генетики РАН, Новосибирск

Ассоциация полиморфизма генов дофаминергической системы (DRD4, DAT) с жизненным истощением в открытой популяции среди мужчин 25–64 лет (Новосибирск). Эпидемиологическое исследование по программе ВОЗ «MONICA-psychosocial»

Цель исследования — изучение ассоциации генов DRD4, DAT с жизненным истощением в открытой популяции мужчин 25–64 лет. В рамках программы ВОЗ «MONICA» в 1994 г. обследована случайная репрезентативная выборка из 657 мужчин в возрасте 25–64 лет, проживающих в одном из районов Новосибирска. Использовался тест MONICA — MOPSY для оценки уровня жизненного истощения. Генотипирование изучаемых полиморфизмов генов DRD4, DAT проводилось в лаборатории молекулярно-генетических исследований НИИ терапии СО РАМН (Новосибирск).

Результаты исследования. С высоким уровнем жизненного истощения достоверно ассоциирован генотип, содержащий аллель 7 гена дофаминового рецептора подтипа 4 (DRD4) и генотип 9/9 РЧТП гена дофамин-транспортного белка DAT.

Заключение. В открытой популяции мужчин 25–64 лет Новосибирска жизненное истощение достоверно ассоциировано с определенными полиморфизмами генов DRD4, DAT.

Ключевые слова: жизненное истощение, гены DRD4, DAT.

Контакты: Валерий Васильевич Гафаров valery.gafarov@gmail.com

Association of the dopamine receptor (DRD4, DAT) gene polymorphisms with vital exhaustion in an open population among 25–64-year-old men (Novosibirsk): Epidemiological study according to the WHO MONICA-psychosocial program

V.V. Gafarov^{1,2}, M.I. Voevoda², E.A. Gromova^{1,2}, V.N. Maksimov², A.V. Gafarova^{1,2}, I.V. Gagulin^{1,2}, N.S. Yudin³, T.M. Mishakova³

¹Interdepartmental Laboratory of Epidemiology of Cardiovascular Diseases, Siberian Branch, Russian Academy of Medical Sciences;

²Therapy Research Institute, Siberian Branch, Russian Academy of Medical Sciences; ³Institute of Cytology and Genetics, Russian Academy of Sciences, Novosibirsk

Objective: to study the association of the DRD4, DAT genes with vital exhaustion in an open 25–64-year-old male population. A random representative sample of 657 men aged 25–64 years, living in one of the Novosibirsk districts was examined within the WHO MONICA project in 1994. The MONICA-MOPSY test was used to estimate the level of vital exhaustion. The examined DRD4, DAT gene polymor-

phisms were genotypes in the Laboratory of Molecular Genetic Studies, Therapy Research Institute, Siberian Branch, Russian Academy of Medical Sciences (Novosibirsk).

Results. *The genotype containing allele 7 in the dopamine receptor subtype 4 (DRD4) gene, as well as genotype 9/9 in the dopamine transporter protein (DAT) gene are significantly associated with the high level of vital exhaustion.*

Conclusion. *The vital exhaustion is significantly associated with certain DRD4, DAT gene polymorphisms in the open 25–64-year-old male population of Novosibirsk.*

Key words: *vital exhaustion, DRD4, DAT genes.*

Contact: *Valery Vasilyevich Gafarov valery.gafarov@gmail.com*

Чувство «избыточной усталости», общее недомогание и(или) отсутствие жизненной энергии отражают состояние психического и физического истощения. Люди в таком состоянии чаще всего жалуются на потерю жизненной силы, вялость, усталость, отсутствие либидо и повышенную раздражительность. Такое состояние может быть описано как малая депрессия или состояние деморализации [1]. Однако это чувство усталости и снижения энергии можно также интерпретировать как имеющее отношение к стенокардии, последствию медикаментозного лечения или даже старения. Большинство людей полагают, что состояние жизненного истощения возникает вследствие давних проблем, которые они не в состоянии решить [2–6]. Это подтверждает и большой объем исследований, свидетельствующих о связи между стрессовыми событиями жизни и ухудшением здоровья [7–13]. Стресс является потенциальным источником психологических проблем. Например, число жизненных событий в целом и конкретных событий, относящихся к категории опасных, связано с возникновением тревоги [7], а различные стрессовые события – с повышением вероятности развития симптомов депрессии и психических расстройств [9]. Посттравматическое стрессовое расстройство, или кумулятивные негативные события, имеет непосредственное отношение к аддиктивному поведению, такому как курение или злоупотребление алкоголем [14]. Ухудшение финансового положения, развод или преступные действия со стороны других лиц повышают распространенность алкоголизма среди мужчин [15], но нет доказательств того, что это правомочно для других негативных событий или событий в жизни в целом [16]. Несмотря на обширные данные о связи между событиями жизни и здоровьем, существуют значительные индивидуальные различия в исходе – болезнь или здоровье [17]. Высказано предположение, что определенные черты характера некоторых людей, например чрезмерный оптимизм, могут защитить от негативных последствий стрессовых событий жизни, но доказательства этого факта до сих пор были спорными [18]. Считается, что центральная дофаминергическая система у человека, особенно рецепторы к дофамину, играют важную роль в развитии депрессии, биполярного расстройства и депрессивных симптомов. Дофамин, как было показано [19], вовлечен в определенные ответные реакции на окружающие стрессовые события, а некоторые ингибиторы обратного захвата дофамина оказывают антидепрессивный эффект [20]. Генетический вклад в этиологию депрессии привлекает внимание многих исследователей, поэтому поиск конкретных генетических локусов ведется очень активно [21, 22]. В ряде исследований [23, 24] проанализирована ассоциация между генами рецепторов к дофамину и биполярным расстройством, депрессией или депрессивными симптомами. Остается открытым вопрос: обусловлено ли развитие жизненного

истощения как варианта малой депрессии определенными изменениями в дофаминергической системе человека?

Цель исследования — анализ ассоциации между жизненным истощением и генами *D4*, *DAT*, кодирующими белки дофамина, у мужчин 25–64 лет в условиях открытой популяции Новосибирска.

Пациенты и методы. Ассоциацию полиморфизма генов кандидатов с психосоциальными факторами изучали в 1994 г. в крупномасштабном эпидемиологическом исследовании, выполненном в рамках III скрининга программы ВОЗ «MONICA» (Multinational Monitoring of Trends and Determinants of Cardiovascular Disease) [25]. Обследованы мужчины в возрасте 25–64 лет, проживающие в одном из районов Новосибирска. Репрезентативная выборка была сформирована согласно требованиям протокола программы «MONICA» [26] на основе избирательных списков с использованием таблицы случайных чисел. Обследованы 657 мужчин (средний возраст — $44,3 \pm 0,4$ года). Отклик составил 82,1%.

Использовали тест MONICA – MOPSY для оценки уровня жизненного истощения [27]. Вопросники испытуемые заполняли самостоятельно. Методики были строго стандартизированы и соответствовали требованиям протокола проекта «MONICA». Обработка материала произведена в Хельсинки (Финляндия). Контроль качества проводился в центрах контроля качества MONICA: в Данди (Шотландия), Праге (Чехия), Будапеште (Венгрия). Представленные результаты признаны удовлетворительными [27].

Генотипирование полиморфизма генов *DRD4*, *DAT* проводили по опубликованным методикам: гена *DRD4* (по J.B. Lichter и соавт., D. Schmidta и соавт.), гена *DAT* (по R.J. Mitchell и соавт., M. Kang и соавт., G. Stöber и соавт.) [28–31] в лаборатории молекулярно-генетических исследований НИИ терапии СО РАМН (Новосибирск).

Статистический анализ осуществляли с помощью пакета программ SPSS-11,5 [32]. Анализировали распределение признаков и их числовых характеристик. Проводили оценку простых связей между переменными (таблицы сопряженности). Методом построения таблиц сопряженности проверяли гипотезу о независимости факторов А и В или однородности фактора В по отношению к уровням фактора А. Достоверность независимости факторов оценивали по критерию χ^2 [33].

Результаты исследования. Уровень жизненного истощения у мужчин 25–64 лет составил 67% (средний уровень — 52,4%, высокий уровень — 14,6%). В открытой популяции мужчин 25–64 лет частота гомозиготного генотипа 4/4 гена дофаминового рецептора подтипа 4 (*DRD4*) составила 57,9%, с меньшей частотой встречались генотип 2/2 (6,1%), генотип 2/4 (12,5%) и генотип 3/4 (5,6%); еще реже — генотип 4/6 (4,2%), генотипы 2/6; 4/7 и 6/6 присутствовали в равных про-

Таблица 1. Частота генотипов и аллелей полиморфизма РЧТП гена *DRD4*

Генотип	Популяция	
	n	%
22	26	6,1
23	1	0,2
24	53	12,5
25	2	0,5
26	10	2,4
27	1	0,2
33	8	1,9
34	24	5,6
36	3	0,7
37	2	0,5
44	246	57,9
45	4	0,9
46	18	4,2
47	9	2,1
48	1	0,2
55	3	0,7
56	2	0,5
66	9	2,1
77	3	0,7
Аллель		
2	119	14
3	46	5,4
4	601	70,7
5	14	1,6
6	51	6,0
7	18	2,1
8	1	0,1

порциях (по 2,1%). Распределение остальных генотипов, обнаруженных в популяции, представлено в табл. 1. Частотное распределение аллелей показало, что преобладает аллель 4 (у 70,7% обследованных), несколько реже встречались аллель 2 (у 14%) и аллель 6 (у 6%). На остальные аллели приходилось от 0,8 до 5,4% (см. табл. 1). У мужчин с наиболее широко представленным в популяции генотипом 4/4 чаще всего наблюдался средний уровень жизненного истощения — 60,2%. У представителей второго по частоте генотипа 2/4 чаще всего отсутствовало жизненное истощение (15,6%). У носителей генотипов 3/3 и 3/4 приблизительно с одинаковой частотой

встречались как высокий, так и средний уровень жизненного истощения. Высокий уровень жизненного истощения чаще наблюдался у носителей генотипов 7/7 и 4/5 (по 2,6%). Средний уровень жизненного истощения чаще наблюдался у носителей генотипов 2/2 (7,7%), 4/7 (2,7%) и 6/6 (2,7%). У носителей генотипов 2/6 (3,1%) и 4/6 (5,5%) жизненное истощение, как правило, не встречалось, частота остальных генотипов *DRD4* не превышала 1,3% ($\chi^2=39,186$, $df=36$, $p=0,329$; табл. 2).

Иная картина наблюдалась у мужчин с жизненным истощением в носительстве длинных и коротких аллелей гена *DRD4*. Носители аллеля 4 гена *DRD4* встречались примерно с одинаковой частотой во всех группах с жизненным истощением и без такового (68,8–73,7%). Носители аллелей 2 (16,4%) и 6 (7,4%) чаще не имели жизненного истощения. Носители аллелей 3 (9,2%) и 7 (3,3%) чаще представлены в группе с высоким уровнем жизненного истощения. Носительство других аллелей гена *DRD4* не превышало 2% ($\chi^2=20,495$, $df=12$, $p=0,058$; см. табл. 2).

У мужчин с генотипом 2/2 гена *DRD4* достоверно чаще встречался средний уровень жизненного истощения, чем высокий, по сравнению с представителями как всех генотипов гена *DRD4* ($\chi^2=4,039$, $df=1$, $p=0,044$), так и генотипов 2/4 ($\chi^2=4,217$, $df=1$, $p=0,040$); 3/3 ($\chi^2=5,218$, $df=1$, $p=0,022$); 3/4 ($\chi^2=6,868$, $df=1$, $p=0,009$); 3/6 ($\chi^2=3,951$, $df=1$, $p=0,047$); 4/5 ($\chi^2=7,843$, $df=1$, $p=0,005$); 7/7 ($\chi^2=7,843$, $df=1$, $p=0,005$) гена *DRD4*. У носителей генотипа 2/2 гена *DRD4* чаще наблюдалось отсутствие жизненного истощения, чем его высокий уровень по сравнению с носителями генотипа 3/3 гена *DRD4* ($\chi^2=5,306$, $df=1$, $p=0,021$).

При проведении ассоциативного анализа частот аллелей полиморфизма различного числа tandemных повторов (РЧТП) гена *DRD4* у лиц с разным уровнем жизненного истощения выявлено, что у носителей аллеля 2 чаще отсутствовало жизненное истощение, чем наблюдался высокий уровень жизненного истощения, по сравнению с носителями всех аллелей ($\chi^2=6,017$, $df=1$, $p=0,014$; а также аллелей 3 ($\chi^2=8,830$, $df=1$, $p=0,003$); 4 ($\chi^2=5,466$, $df=1$, $p=0,019$); 7 ($\chi^2=5,680$, $df=1$, $p=0,017$). У носителей аллеля 2 чаще встречался средний уровень жизненного истощения, чем высокий, по сравнению с носителями всех аллелей ($\chi^2=4,651$, $df=1$, $p=0,031$); аллелей 3 ($\chi^2=8,047$, $df=1$, $p=0,005$); 4 ($\chi^2=4,064$, $df=1$, $p=0,044$). У носителей аллеля 3, напротив, чаще отмечался высокий уровень жизненного истощения, чем его отсутствие, по сравнению с носителями всех аллелей (ОШ=2,260, 95%ДИ 0,998–5,114, $\chi^2=4,003$, $df=1$, $p=0,045$); аллеля 6 (ОШ=4,836, 95%ДИ 1,368–17,094, $\chi^2=6,379$, $df=1$, $p=0,012$). У носителей аллеля 3 чаще наблюдался средний уровень жизненного истощения, чем высокий, по сравнению с носителями всех аллелей (ОШ=2,034, 95%ДИ 1,007–4,108), $\chi^2=4,056$, $df=1$, $p=0,044$) и аллеля 6 (ОШ=3,600, 95%ДИ 1,118–11,594, $\chi^2=4,889$, $df=1$, $p=0,027$). У носителей аллеля 7 чаще имелся высокий уровень жизненного истощения, чем его отсутствие, по сравнению с носителями аллеля 6 ($\chi^2=4,848$, $df=1$, $p=0,028$).

При частотном распределении генотипов полиморфизма РЧТП гена *DAT* в популяции мужчин 25–64 лет обнаружено, что чаще встречается гомозиготный генотип 10/10 (54,8% обследованных), реже — гетерозиготный генотип 9/10 (36,6%). Генотип 9/9 наблюдался в 3,7% случаев. Встречаемость остальных генотипов составила 1,7% и ниже (табл. 3).

ОРИГИНАЛЬНЫЕ ИССЛЕДОВАНИЯ И МЕТОДИКИ

Таблица 2. Частота носительства различных генотипов D4 и жизненное истощение

Генотип	Жизненное истощение					
	нет	средний уровень		высокий уровень		
	п	%	п	%	п	%
2/2	8	6,3	17	7,7	1	1,3
2/3	0	0	1	0,5	0	0
2/4	20	15,6	23	10,4	10	13,2
2/5	1	0,8	1	0,5	0	0
2/6	4	3,1	6	2,7	0	0
2/7	1	0,8	0	0	0	0
3/3	1	0,8	4	1,8	3	3,9
3/4	8	6,3	9	4,1	7	9,2
3/6	1	0,8	1	0,5	1	1,3
3/7	0	0	2	0,9	0	0
4/4	69	53,9	133	60,2	44	57,9
4/5	1	0,8	1	0,5	2	2,6
4/6	7	5,5	8	3,6	3	3,9
4/7	2	1,6	6	2,7	1	1,3
4/8	0	0	0	0	1	1,3
5/5	1	0,8	2	0,9	0	0
5/6	1	0,8	0	0	1	1,3
6/6	3	2,3	6	2,7	0	0
7/7	0	0	1	0,5	2	2,6

$$\chi^2=39,186, df=36, p=0,329$$

Алель	п	%	п	%	п	%
2	42	16,4	65	14,7	12	7,9
3	11	4,3	21	4,8	14	9,2
4	176	68,8	313	70,8	112	73,7
5	5	2	6	1,4	3	2
6	19	7,4	27	6,1	5	3,3
7	3	1,2	10	2,3	5	3,3
8	0	0	0	0	1	0,7

$$\chi^2=20,495, df=12, p=0,058$$

Схожую ситуацию выявило изучение носительства аллелей 9 (22% обследованных) и 10 (74,2%), которые встречались чаще, чем все другие аллели (см. табл. 3).

Среди носителей генотипа 9/9 *DAT* достоверно чаще отмечен высокий уровень жизненного истощения (15,2%), средний уровень жизненного истощения наблюдался в 2,3% случаев. Напротив, у носителей генотипов 9/10 и

Таблица 3. Частота генотипов и аллелей полиморфизма РЧТП гена *DAT*

Генотип	Популяция	
	п	%
8/8	4	1
9/9	15	3,7
6/10	3	0,7
8/10	1	0,2
9/10	149	36,6
10/10	223	54,8
10/11	4	1,0
10/12	1	0,2
11/11	7	1,7

Таблица 4. Распределение носителей различных генотипов *DAT* по уровню жизненного истощения

Генотип	Жизненное истощение					
	нет	средний уровень		высокий уровень		
	п	%	п	%	п	%
8/8	2	1,6	2	0,9	0	0
9/9	0	0	5	2,3	10	15,2***
6/10	1	0,8	1	0,5	1	1,5
8/10	1	0,8	0	0	0	0
9/10	49	38,3	79	37,1	21	31,8
10/10	73*	57	118	55,4	32	48,5
10/11	1	0,8	3	1,4	0	0
10/12	1	0,8	0	0	0	0
11/11	0	0	5	2,3	2	3,0

$$\chi^2=41,076, df=16, p=0,001$$

Алель	п	%	п	%	п	%
6	1	0,4	1	0,2	1	0,8
8	5	2,0	4	0,9	0	0
9	49	19,1	89	20,9	41	31,1**
10	199	77,7	319	74,9	86	65,2
11	1	0,4*	13	3,1	4	3,0
12	1	0,4	0	0	0	0

$$\chi^2=19,792, df=10, p=0,031$$

Примечание. *— $p<0,05$; **— $p<0,01$, ***— $p<0,001$.

10/10 гена *DAT* чаще либо отсутствовало жизненное истощение (38,3 и 57% соответственно), либо наблюдался средний его уровень (37,1 и 55,4% соответственно), высокий уровень

регистрировался реже (31,8 и 48,5% соответственно) — $\chi^2=41,076$, $df=16$, $p=0,001$ (табл. 4). Соотношение частот аллелей 9 и 10 гена *DAT* у мужчин с разными уровнями жизненного истощения было аналогично распределению данных генотипов. Соответственно, у носителей аллеля 9 высокий уровень жизненного истощения встречался в 31,1% случаев, средний уровень — в 20,9%, а отсутствие жизненного истощения — в 19,1%. Напротив, у носителей аллеля 10 жизненное истощение отсутствовало в 77,7% наблюдений, средний уровень жизненного истощения имелся в 74,9%, а высокий — в 65,2% ($\chi^2=19,792$, $df=10$, $p=0,031$; см. табл. 4). У носителей генотипа 9/9 гена *DAT* высокий уровень жизненного истощения встречался более чем в 7,4 раза чаще, чем средний уровень, по сравнению с носителями других генотипов (95% ДИ 2,44–22,616, $\chi^2=16,238$, $df=1$, $p=0,000$), а также генотипа 9/10 (ОШ=7,5, 95%ДИ 2,320–24,398, $\chi^2=13,815$, $df=1$, $p=0,0001$) и генотипа 10/10 (ОШ=7,3, 95%ДИ 2,353–23,115, $\chi^2=14,769$, $df=1$, $p=0,0001$). Выявлены значимые ассоциации аллелей 9 и 10 гена *DAT* с жизненным истощением. Высокий уровень жизненного истощения чаще встречался у носителей аллеля 9 гена *DAT*, чем средний уровень жизненного истощения у носителей всех аллелей гена *DAT* (ОШ=1,706, 95%ДИ 1,103–2,639, $\chi^2=5,831$, $df=1$, $p=0,016$) и носителей аллеля 10 гена *DAT* (ОШ=1,709, 95%ДИ 1,101–2,653, $\chi^2=5,772$, $df=1$, $p=0,016$) и чем отсутствие жизненного истощения у носителей всех аллелей гена *DAT* (ОШ=1,903, 95%ДИ 1,175–3,084, $\chi^2=6,946$, $df=1$, $p=0,008$), носителей аллеля 10 гена *DAT* (ОШ=1,936, 95%ДИ 1,191–3,147, $\chi^2=7,224$, $df=1$, $p=0,007$).

Напротив, у носителей аллеля 10 гена *DAT* по сравнению с носителями всех других аллелей гена *DAT*, чаще встречался средний уровень жизненного истощения ($\chi^2=4,795$, $df=1$, $p=0,029$) или отсутствовало жизненное истощение ($\chi^2=7,072$, $df=1$, $p=0,008$), чем наблюдался высокий уровень жизненного истощения.

Обсуждение результатов. В представленном исследовании мы проанализировали гипотезу об ассоциативной связи между жизненным истощением и определенными полиморфными вариантами генов-кандидатов *DRD4*, *DAT*, кодирующих белки дофаминергической системы, в условиях открытой мужской популяции 25–64 лет.

Как показали результаты нашего исследования, уровень жизненного истощения у обследованных оказался довольно высоким — оно наблюдалось практически у 2/3 мужчин, причем высокий уровень жизненного истощения встречался почти у 15%. По данным зарубежных исследователей [1], жизненное истощение («необъяснимая усталость», «недостаток энергии») отмечалось у 30–55% людей перед возникновением сердечно-сосудистой катастрофы.

В открытой мужской популяции Новосибирска преобладали носители аллеля 4 гена дофаминового рецептора подтипа 4 (*DRD4*), на втором месте оказались носители генотипов с коротким аллелем 2 гена *DRD4* (6–12%). Частота носительства более длинных аллелей 6 и выше гена *DRD4* не превышала 6%. Такие результаты довольно хорошо согласуются с данными зарубежных коллег, например с проспективным эпидемиологическим исследованием рандомизированной выборки 3600 здоровых финских детей и подростков в возрасте от 3 до 18 лет. Частота полиморфизма аллелей гена *DRD4* составила: аллель 2 — 8,3%; 3 — 7,7%; 4 — 63,7%; 5 — 4,3%; 6 — 0% и 7 — 15,7%. У одного участника был аллель

с 8 tandemными поворотами [34]. Эти данные также согласуются с результатами других исследований [35, 36].

При изучении частоты определенных полиморфных вариантов генов-кандидатов *DRD4* у лиц с разным уровнем жизненного истощения была установлена некая тенденция: с увеличением количества tandemных поворотов РЧТП гена *DRD4* рос уровень жизненного истощения. Что также было подтверждено в ходе ассоциативного анализа частот генотипов и аллелей полиморфизма РЧТП гена *DRD4* у лиц с разным уровнем жизненного истощения. У мужчин, у которых в генотипе чаще встречался аллель 2, отсутствовало жизненное истощение или встречался его средний уровень по сравнению с носителями всех других аллелей. У мужчин, носителей генотипа 7/7, напротив, чаще наблюдался высокий уровень жизненного истощения.

Согласно современным представлениям, система нейронов, использующих в качестве медиатора дофамин, связана с обеспечением подкрепления, или «наград». Нехватка дофамина оборачивается истощением нервной системы, а его повышенный уровень вызывает манию и симптомы, сходные с шизофренией [37–39]. Поступая в синаптическую щель, дофамин связывается с несколькими белками-рецепторами. Показано, что у людей с длинной формой гена *DRD4* (число повторов 7 и больше) снижено сродство дофамина к рецептору и уменьшено количества рецепторов. Эти индивиды менее чувствительны к дофамину, поэтому для получения той же самой реакции им требуется большая стимуляция, чем людям с короткой формой гена [40–42].

Одним из важнейших функциональных белков дофаминергической системы является ДА — транспортный белок (*DAT*), который отвечает за обратный захват медиатора пресинаптической терминалью. Ген, кодирующий человеческий *DAT*, был впервые клонирован в 1992 г. Особое внимание исследователей привлек 40-нуклеотидный повтор в нетранслируемой области гена. Число таких повторов может колебаться от 3 до 11 [43].

В изучаемой популяции преобладал генотип 10/10 гена *DAT* — он выявлен более чем у 50% мужчин, на втором месте находился генотип 9/10 — чуть более 36% и, наконец, генотип 9/9 встречался у 3,7%. Встречаемость остальных генотипов была ниже 1,7%.

Наши результаты согласуются с данными литературы. От 60 до 93% людей во всех изученных популяциях имели ген *DAT* с 10 повторами. У 4,2–39% обследованных встречался аллель гена *DAT* с 9 повторами. Остальные варианты аллелей гена *DAT* встречались во всех популяциях менее чем в 3% случаев [44].

В нашем исследовании у носителей генотипов 9/10 и 10/10 гена *DAT* чаще отсутствовало жизненное истощение или наблюдался средний уровень жизненного истощения. Напротив, у носителей гомозиготного генотипа 9/9 гена *DAT* чаще регистрировался высокий уровень жизненного истощения. Соотношение частот аллелей 9 и 10 гена *DAT* у мужчин с разными уровнями жизненного истощения аналогично распределению данных генотипов.

Результаты ассоциативного анализа показали, что от носительный шанс развития высокого уровня жизненного истощения более чем в 7 раз выше у носителей генотипа 9/9 гена *DAT* по сравнению с носителями всех других генотипов этого гена. У носителей аллеля 9 гена *DAT* высокий уровень жизненного истощения встречался в 1,7 раза чаще, чем сред-

ний, и в 1,9 раза чаще, чем его отсутствие, по сравнению с носителями всех других аллелей. У носителей аллеля 10 чаще отмечался средний уровень жизненного истощения.

Полиморфизм РЧТП гена *DAT* может быть ассоциирован с некоторыми патологическими состояниями человека, в патогенезе которых основную роль играют нарушения в дофаминергической системе головного мозга. Возможно, что у лиц с коротким вариантом гена *DAT* в геноме обратный захват дофамина изменен, в результате чего формируется адиктивное поведение. Рядом авторов была обнаружена достоверно повышенная частота носительства аллеля с 9 повторами у лиц с более тяжелым похмельным синдромом [45], частое формирование никотиновой зависимости [46, 47] и прием кокаина [48].

Таким образом, уровень жизненного истощения у мужчин 25–64 лет, проживающих в Новосибирске, составил 67%. В открытой популяции мужчин наиболее часто встречается полиморфизм гена *DRD4* — генотип 4/4 (57,9%), на втором месте носительство генотипа, содержащего короткий аллель 2 (14%), затем — носительство длинных аллелей от 6 и выше (6%). В изучаемой популяции преобладал гомозиготный генотип 10/10 гена *DAT* (54,8%), генотипы 9/10 (36,6%), 9/9 (3,7%). С высоким уровнем жизненного истощения достоверно ассоциирован генотип, содержащий аллель 7 гена дофаминового рецептора подтипа 4 (*DRD4*) и генотип 9/9 РЧТП гена дофамин-транспортного белка *DAT*.

ЛИТЕРАТУРА

- Appels A., Mulder P. Excess fatigue as a precursor of myocardial infarction. *Eur Heart J* 1988;9:758–64.
- Kuller L.H. Prodromata of sudden death and myocardial infarction. *Adv Cardiol* 1978;25:61–72.
- Rissanen V., Romo M., Siltanen P. Premonitory symptoms and stress factors preceding sudden death from ischaemic heart disease. *Acta Med Scand* 1978;204:389–96.
- Alonzo A., Simon A., Feinleib M. Prodromata of myocardial infarction and sudden death. *Circulation* 1975;52:1056–62.
- Fraser G.E. Sudden Death in Auckland. *Austr NZJ Med* 1978;8:490–9.
- Kinlen L.J. Incidence and presentation of myocardial infarction in an English community. *Br Heart J* 1973;35:616–22.
- Brown G.W., Harris T.O., Eales M.J. Aetiology of anxiety and depressive disorders in an inner-city population. 2. Comorbidity and adversity. *Psychol Med* 1993;23:155–65.
- Kendler K.S., Walters E.E., Kessler R.C. The prediction of length of major depressive episodes: results from an epidemiological sample of female twins. *Psychol Med* 1997;27:107–17.
- Kessler R.C. The effects of stressful life events on depression. *Annu Rev Psychol* 1997;48:191–214.
- Kaprio J., Koskenvuo M., Langinvainio H. et al. Social and genetic influences on drinking patterns of adult men: a study of 5638 Finnish twin brothers. *Alcohol* 1987;1(Suppl.):373–7.
- Li J., Precht D.H., Mortensen P.B. et al. Mortality in parents after death of a child in Denmark: a nationwide follow-up study. *Lancet* 2003;361:363–7.
- Cohen S., Tyrrell D.A., Smith A.P. Psychological stress and susceptibility to the common cold. *N Engl J Med* 1991;325:606–12.
- Kivimäki M., Vahtera J., Elovainio M. et al. Death or illness of a family member, violence, interpersonal conflict, and financial difficulties as predictors of sickness absence: longitudinal cohort study on psychological and behavioral links. *Psychosom Med* 2002;64:817–25.
- Kivimäki M., Vahtera J., Pentti J. et al. Factors underlying the effect of organisational downsizing on health of employees: longitudinal cohort study. *BMJ* 2000;320:971–5.
- Jose B.S., van Oers H.A., van de Mheen H.D. et al. Stressors and alcohol consumption. *Alcohol* 2000;35:307–12.
- Goldstein B.I., Abela J.R., Buchanan G.M. et al. Attributional style and life events: a diathesis-stress theory of alcohol consumption. *Psychol Rep* 2000;87:949–55.
- Kivimäki M., Elovainio M., Kokko K. et al. Hostility, unemployment and health status: testing three theoretical models. *Soc Sci Med* 2003;56:2139–52.
- Elovainio M., Jokela M., Kivimäki M. et al. Genetic Variants in the *DRD2* Gene Moderate the Relationship Between Stressful Life Events and Depressive Symptoms in Adults: Cardiovascular Risk in Young Finns Study. *Psychosomatic Med* 2007;69:391–5.
- Pani L., Porcella A., Gessa G.L. The role of stress in the pathophysiology of the dopaminergic system. *Mol Psychiatry* 2000;5:14–21.
- Paes de Sousa M., Tropa J. Evaluation of the efficacy of amineptine in a population of 1,229 depressed patients: results of a multicenter study carried out by 135 general practitioners. *Clin Neuropharmacol* 1989;12(Suppl. 2):S77–S86.
- Baron M. Manic-depression genes and the new millennium: poised for discovery. *Mol Psychiatry* 2002;7:342–58.
- Morley K.I., Hall W.D., Carter L. Genetic screening for susceptibility to depression: can we and should we? *Aust N Z J Psychiatry* 2004;38:73–80.
- Souery D., Lipp O., Mahieu B. et al. Association study of bipolar disorder with candidate genes involved in catecholamine neurotransmission: *DRD2*, *DRD3*, *DAT1*, and *TH* genes. *Am J Med Genet* 1996;67:551–5.
- Stober G., Jatzke S., Heils A. et al. Insertion/deletion variant (-141C Ins/Del) in the 5' regulatory region of the dopamine D2 receptor gene: lack of association with schizophrenia and bipolar affective disorder. *Short communication. J Neural Transm* 1998;105:101–9.
- WHO Proposal for the Multinational Monitoring of Trends in cardiovascular disease. Geneva, 1985.
- WHO MONICA Psychosocial Optional Study. Suggested Measurement Instruments. Copenhagen: WHO Regional Office for Europe, 1988.
- WHO MONICA Project prepared by Kuulasmaa K. et al. Baseline population survey data book. MONICA Memo 178 A. Helsinki, 1990.
- Смит К., Калко С., Кантор Ч. Пульс-электрофорез и методы работы с большими молекулами ДНК. Анализ генома. Под ред. К. Дейвиса. Пер. с англ. М.: Мир, 1990;58–94.
- Маниатис Т., Фрич Э., Сэмбрук Дж. Методы генетической инженерии. Молекулярное клонирование. М.: Мир, 1984;357 с.
- Nanko S., Hattori M., Ikeda K. et al. Dopamine D4 receptor polymorphism and schizophrenia. *Lancet* 1993;341:689–90.
- Mitchell R.J., Howlett S., Earl L. et al. Distribution of the 3' VNTR polymorphism in the human dopamine transporter gene in world populations. *Human Biology* 2000;72(2):295–304.
- SPSS: искусство обработки информации. Анализ статистических данных и восстановление скрытых закономерностей. Пер. с нем. А. Бюль, П. Цёфель. СПб.: DiaSoftЮП, 2002;608 с.
- Glantz C. Biomedical statistics. Transl. From eng. M.: Praktika, 1998;459 с.
- Keltikangas-Järvinen L., Elovainio M., Kivimäki M. et al. Association Between the Type 4 Dopamine Receptor Gene Polymorphism and Novelty Seeking. *Psychosom Med* 2003;65:471–6.
- Herbst J.H., Zonderman A.B., McCrae R.R. et al. Do the dimensions of the temperament and character inventory map a simple genetic architecture? Evidence from molecular genetics and factor analysis. *Am J Psychiatry* 2000;157:1285–90.
- Ekelund J., Lichtermann D., Järvelin M.-R. et al. Association between novelty seeking and the type 4 dopamine receptor gene in a large Finnish cohort sample. *Am J Psychiatry* 1999;156:1453–5.

37. Lahti R.A., Lahti A.C. Images in neuroscience. Clinical genetics. V. Association of genetic and personality characteristics. Am J Psychiatry 1997;154(11):1496.
38. Trimble M.R. Biological Psychiatry. London: John Wiley and Sons, 1996.
39. Gelenter J., Kranzler H.R., Satel S.L. et al. Genetic association between dopamine transporter protein alleles and cocaine-induced paranoia. Neuropsychopharmacol 1994;11(3):195—200.
40. Ebstein R.P., Nemanov L., Klotz I. et al. Additional evidence of an association between the dopamine D4 dopamine receptor (D4DR) exon III repeat polymorphism and the human personality trait of novelty seeking. Mol Psychiatry 1997;2(6):472—7.
41. Noble E.P., Ozkaragoz T.Z., Ritchie T.L. et al. D2 and D4 dopamine receptor polymorphisms and personality. Am J Med Genet 1998;81(3):257—67.
42. Ono Y., Manki H., Yoshimura K. et al. Association between dopamine D4 receptor (D4DR) exon III polymorphism and novelty seeking in Japanese subjects. Am J Med Genet 1997;74(5):501—3.
43. Vanderberg D.G., Persico M., Hawkins A.L. et al. Human dopamine transporter gene (DAT1) maps to chromosome 5p15.3 and displays a VNTR. Genomics 1992;14:1104—6.
44. Segman R.H., Cooper-Kazaz R., Macciardi F. et al. Association between the dopamine transporter gene and posttraumatic stress disorder. Mol Psychiatry 2002;7(8):903—7.
45. Sander T., Harms H., Podschus J. et al. Allelic association of a dopamine transporter gene polymorphism in alcohol dependence with withdrawal seizures or delirium. Biol Psychiatry 1997;41(3):299—304.
46. Sabol S.Z., Nelson M.L., Fisher C. et al. A genetic association for cigarette smoking behavior. Health Psych 1999;18:7—13.
47. Lerman C., Caporaso N.E., Audrain J. et al. Evidence suggesting the role of specific genetic factors in cigarette smoking. Health Psych 1999;18:14—20.
48. Gelenter J., Kranzler H.R., Satel S.L. et al. Genetic association between dopamine transporter protein alleles and cocaine-induced paranoia. Neuropsychopharmacol 1994;11(3):195—200.

Н.В. Пизова¹, С.Д. Прозоровская², А.В. Пизов³

¹Ярославская государственная медицинская академия, ²Муниципальное учреждение здравоохранения клиническая больница №8, ³Ярославский государственный педагогический университет им. К.Д. Ушинского

Метеорологические факторы риска инсульта в Центральном регионе России

Изучены метеорологические факторы риска инсульта в Центральном регионе России. Проведен анализ историй болезни пациентов, госпитализированных с диагнозом «инсульт» в клинику № 8 Ярославля с октября 2002 по декабрь 2006 г. Среди 3243 пациентов было 1607 мужчин и 1636 женщин, средний возраст — 62,45±12,19 года. Ишемический инсульт выявлен в 61,1% случаев, геморрагический — в 19,0%. В качестве факторов риска развития инсульта установлены артериальная гипертензия (70,4%), церебральный атеросклероз (35,2%), ишемическая болезнь сердца (17,4%). Отмечена значимая роль в возникновении заболевания метеорологических факторов: скорости ветра (вклад фактора — 32,1%), среднесуточной температуры воздуха (вклад фактора — 17,9%) и атмосферного давления (вклад фактора — 17,1%).

Ключевые слова: инсульт, факторы риска, метеорологические факторы.

Контакты: Наталия Вячеславовна Пизова pizova@yandex.ru

Weather risk factors for stroke in the Central Region of Russia

N.V. Pizova¹, S.D. Prozorovskaya², A.V. Pizov³

¹Yaroslavl State Medical Academy; ²Clinical Hospital Eight; ³K.D. Ushinsky Yaroslavl State Pedagogical University

The weather risk factors of stroke were studied in the Central Region of Russia. Case histories of patients admitted to Yaroslavl Clinical Hospital Eight with a diagnosis of stroke from October 2002 to December 2006 were analyzed. Among 3243 patients, there were 1607 men and 1636 women (mean age 62.45±12.19 years). Ischemic and hemorrhagic strokes were identified in 61.1 and 19.0% of cases, respectively. The risk factors of stroke were found to be essential hypertension (70.4%), cerebral atherosclerosis (35.2%), and coronary heart disease (17.4%). A significant role is played in the occurrence of the disease by weather factors, such as wind speed (contribution factor, 32.1%), average daily air temperature (contribution factor, 17.9%), and atmospheric pressure (contribution factor, 17.1%).

Key words: stroke, risk factors, weather factors.

Contact: Natalia Vyacheslavovna Pizova pizova@yandex.ru

Исследования последних лет показывают, что одной из причин обострения сердечно-сосудистых заболеваний является изменение климатических параметров окружающей среды [1—3]. У больных с цереброваскулярными нарушениями патологические изменения сосудистого тонуса отмечаются при колебаниях атмосферного давления >5—8 мб, причем более опасно снижение давления [4]. Хорошо известно,

что значительная доля населения метеочувствительна; кроме того, в последние годы наблюдается увеличение степени выраженности гелиотропных реакций у здоровых [5, 6]. Различия в заболеваемости острыми нарушениями мозгового кровообращения (ОНМК) в разное время года и в регионах с разным климатом объясняются не только качеством оказания медицинской помощи, но и климатическими условия-