

УДК 575.162:612.143

## АССОЦИАЦИЯ ПОЛИМОРФИЗМА ГЕНА *DRD4* С НЕКОТОРЫМИ ФАКТОРАМИ РИСКА СЕРДЕЧНО-СОСУДИСТЫХ ЗАБОЛЕВАНИЙ

© 2014 г. Н.С. Юдин<sup>1,2,3</sup>, Т.М. Мишакова<sup>1</sup>, Е.В. Игнатьева<sup>1,3</sup>,  
В.Н. Максимов<sup>1,2</sup>, В.В. Гафаров<sup>2</sup>, С.К. Малютина<sup>2</sup>, М.И. Воевода<sup>1,2,3</sup>

<sup>1</sup> Федеральное государственное бюджетное учреждение науки Институт цитологии и генетики  
Сибирского отделения Российской академии наук, Новосибирск, Россия,  
e-mail: yudin@bionet.nsc.ru;

<sup>2</sup> Федеральное государственное бюджетное учреждение  
Научно-исследовательский институт терапии и профилактической медицины  
Сибирского отделения Российской академии медицинских наук, Новосибирск, Россия;

<sup>3</sup> Федеральное государственное автономное образовательное учреждение  
высшего образования «Новосибирский национальный исследовательский  
государственный университет», Новосибирск, Россия

Поступила в редакцию 22 сентября 2014 г. Принята к публикации 5 ноября 2014 г.

Гены рецепторов к дофамину являются перспективными генами-кандидатами, мутации в которых могут способствовать развитию сердечно-сосудистых заболеваний. Ген дофаминового рецептора D4 (*DRD4*) человека содержит полиморфный сайт с числом tandemных повторов размером 48 п.н. в экзоне 3 от 2 до 10. Целью работы был анализ ассоциации полиморфных вариантов гена *DRD4* с показателями артериального давления и липидного профиля крови в популяционной выборке жителей г. Новосибирска ( $n = 676$ ).

Для анализа показателей артериального давления сравнивали группу индивидов, имеющих в генотипе хотя бы один «длинный» (7 или 8 повторов) аллель (группа 7+) против всех остальных (группа 7-). Для анализа показателей липидного профиля крови сравнивали группу индивидов с наличием в генотипе хотя бы одного аллеля с 2 или 5 повторами (группа 2+5+) против всех остальных (группа 2-5-). Была выявлена ассоциация между наличием аллелей гена *DRD4* с 7 или 8 повторами и повышенным систолическим, а также диастолическим артериальным давлением у женщин. Ассоциации этих параметров у мужчин нами не выявлено. Также отсутствовала ассоциация между наличием аллелей с 7 или 8 повторами и пульсовым артериальным давлением у лиц обоего пола. Наличие хотя бы одного аллеля гена *DRD4* с 2 или 5 повторами было ассоциировано с пониженным уровнем холестерина ЛПВП у женщин, а также с пониженным уровнем общего холестерина у мужчин. Статистически достоверных ассоциаций между полиморфизмом гена *DRD4* и уровнями холестерина ЛПНП, холестерина ЛПВП и триглицеридов у мужчин нами не выявлено.

**Ключевые слова:** дофамин, рецептор, ген *DRD4*, полиморфизм, tandemный повтор, артериальное давление, липопротеины, пол, ассоциация, медицинская генетика.

### ВВЕДЕНИЕ

Артериальная гипертензия, по общему признанию, считается одним из основных факторов риска для атеросклероза, инфаркта миокарда, инсульта и почечной недостаточности (Graham, 2014). Хотя, по-видимому, 30–50 % вариабельности артериального давления в популяции

обусловлено генетическими факторами, идентификация генов, контролирующих артериальное давление, остается трудной задачей (Wang *et al.*, 2011). Известно, что редкие моногенные формы гипертензии связаны с нарушением транспорта натрия в почках (Louis-Dit-Picard *et al.*, 2012). Причиной многих случаев эссенциальной гипертензии, возможно, является

врожденное нарушение транспорта натрия в нефроне, который включает в себя клубочковую фильтрацию и реабсорбцию натрия в канальцах и собирательных трубках.

Дофамин является известным паракринным регулятором транспорта натрия в почках (Zeng *et al.*, 2007). Например, локально выделяющийся в почке дофамин вызывает увеличение экскреции натрия после солевой нагрузки у нормотензивных субъектов, и этот эффект дофамина снижается при эссенциальной гипертензии. Обнаружена ассоциация SNP полиморфизма A-48G в гене дофаминального рецептора *DRD1* с гипертензией у представителей нескольких этнических групп (Orun *et al.*, 2011; Cipolletta *et al.*, 2012). *TaqI* полиморфизм в гене дофаминального рецептора *DRD2* ассоциирован с гипертензией в китайской популяции (Fang *et al.*, 2005).

По-видимому, как D1, так и D2 рецепторы влияют на системное артериальное давление через локальные физиологические процессы в почке. Рецепторы D1 могут ингибировать активность Na-K-АТФазы в базолатеральной мембране и Na-H-антипорт в люминальной мембране канальцев, в то время как рецепторы D2, наоборот, могут активировать работу Na-K-АТФазы (Sen *et al.*, 2005). Таким образом, наследственный дефект либо в *DRD1*-опосредованном ингибировании, либо в *DRD2*-опосредованном стимулировании реабсорбции натрия в почке может способствовать возникновению гипертензии.

Дофаминовый рецептор D4 является членом семейства D2-подобных дофаминовых рецепторов. Известно, что мыши, нокаутированные по гену *DRD4*, имеют повышенную тревожность (Keck *et al.*, 2013) и меньшую продолжительность жизни (Grady *et al.*, 2013). Однако сведения о состоянии сердечно-сосудистой системы у этих мышей в литературе отсутствуют. Наиболее изученным полиморфным сайтом в гене *DRD4* человека является полиморфизм по числу tandemных повторов размером 48 п.н. каждый, локализованный в третьем экзоне гена (Wu *et al.*, 2012). Каждый повтор кодирует полипептид в 16 аминокислотных остатков в третьей внутриклеточной петле белка рецептора D4. Считается, что эта область белка отвечает за взаимодействие с G-белками и влияет на

внутриклеточный уровень цАМФ (Nemoda *et al.*, 2011).

Число tandemных повторов в полиморфном сайте может варьировать от 2 до 10, однако в популяциях европеоидов чаще всего встречаются варианты с 4 и 7 повторами (Nikolaidis *et al.*, 2010). Присутствие в генотипе хотя бы одного «длинного» (7, 8 или 10 повторов) аллеля гена *DRD4* ассоциировано с синдромом дефицита внимания и гиперактивностью (Gold *et al.*, 2014), склонностью к алкоголизму (Maxwell *et al.*, 2013), а также с одной из черт личности – «поиском новизны» (Munafò *et al.*, 2008).

Что касается сердечно-сосудистых заболеваний, то у евроамериканцев наличие «длинных» повторов в гене *DRD4* ассоциировано с повышенным систолическим и диастолическим артериальным давлением (Sen *et al.*, 2005). Варианты гена *DRD4* с 2 и 5 повторами ассоциированы с повышенным уровнем холестерина липопротеинов высокой плотности (ХС-ЛПВП) у мужчин и с пониженным уровнем ХС-ЛПВП у женщин в финской популяции (Elovainio *et al.*, 2005). Ранее нами были выявлены ассоциации полиморфизма гена *DRD4* с рядом психосоциальных факторов сердечно-сосудистых заболеваний у жителей г. Новосибирска (Gafarov *et al.*, 2013).

Существует тесная связь между процессами передачи сигнала в синапсах и метаболизмом липидов в организме. Нейроны сами по себе, без участия глиальных клеток, формируют лишь незначительное число синапсов. Сигнальным веществом, выделяющимся из клеток глии для инициации процесса синаптогенеза, является холестерин (Orth, Bellosta, 2012). Холестерин необходим для формирования синаптических пузырьков и кластеризации постсинаптических рецепторов (Dason *et al.*, 2014). Была выдвинута гипотеза, согласно которой понижение уровня холестерина в плазме крови может приводить к снижению содержания холестерина в мембранах клеток мозга, которое, в свою очередь, вызывает подавление активности серотонинергических нейронов (Ainiyet, Rybakowski, 2014). Также снижение уровня холестерина в плазме крови может приводить к повышению текучести клеточных мембран нейронов, что способствует повышению обратного захвата серотонина в синапсе и снижению его связывания рецепто-

рами на постсинаптической мембране (Pucadyil, Chattopadhyay, 2006). По-видимому, метаболизм липидов и дофамина в организме может контролироваться общими генетическими факторами. Так, на финской популяции показана связь между полиморфизмом различного числа повторов гена *DRD4* и рядом показателей липидного метаболизма (Elovainio *et al.*, 2005).

В доступной литературе нами не встречено работ, исследующих ассоциации полиморфизма различного числа tandemных повторов в гене *DRD4* с показателями артериального давления и липидного профиля крови в российских популяциях. Целью работы был анализ связи отдельных полиморфных вариантов гена *DRD4* с 3 показателями артериального давления и 4 показателями липидного профиля крови в популяционной выборке жителей г. Новосибирска.

## МАТЕРИАЛЫ И МЕТОДЫ

Исследование проведено на материале, собранном в рамках программы ВОЗ MONItoring of Trends and Determinants in CARdiovascular Disease (MONICA) (Luepker, 2012). В рамках этой программы была собрана строго стандартизованная уникальная информация о динамике заболеваемости и смертности от сердечно-сосудистых и других терапевтических заболеваний, а также их ведущих факторов риска в г. Новосибирске за период 1984–1994 гг. Случайная выборка была сформирована согласно требованиям протокола программы MONICA на основе избирательных списков с использованием таблицы случайных чисел. Отклик на приглашение участвовать в обследовании составлял 82,1 %. Были обследованы мужчины ( $n = 419$ ) в возрасте 25–65 лет (средний возраст  $46,3 \pm 0,5$  года) и женщины ( $n = 257$ ) в возрасте 25–64 лет (средний возраст  $43,1 \pm 0,7$  года). По данным анкетирования, 92,3 % выборки составляли лица русской национальности. Пациентов включали в исследование после подписания добровольного информированного согласия. Планируемое исследование было одобрено этическим комитетом НИИ терапии и профилактической медицины СО РАМН.

Измерение артериального давления проводилось одним врачом, предварительно прошед-

шим обучение и получившим соответствующий сертификат. У каждого пациента вручную были произведены два измерения с помощью стандартного ртутного манометра. В исследовании использовали средние значения. Пульсовым артериальным давлением считали разность между систолическим и диастолическим артериальным давлением.

Кровь для определения липидного профиля брали утром натощак из локтевой вены не ранее чем через 12 ч после приема пищи. Концентрации общего холестерина (ХС), триглицеридов (ТГ), холестерина липопротеинов низкой плотности (ХС-ЛПНП) и холестерина липопротеинов высокой плотности (ХС-ЛПВП) определяли ферментативным методом с использованием стандартных наборов «Biosub CHOL», «Biosub TG» (Biocon, Германия) «HDL/LDL» (Herbos dijagnostik, Хорватия) на химическом анализаторе FP-901 (Labsystems Oy, Финляндия).

Геномную ДНК выделяли из периферической крови стандартным методом протеолитической обработки с последующей экстракцией фенолом. Генотипирование полиморфизма различного числа tandemных повторов гена *DRD4* проводили по модифицированной методике Нанко с соавт. (Nanko *et al.*, 1993). Фрагмент ДНК гена *DRD4* (идентификационный номер в GenBank L12398) размером 96–384 п.н. амплифицировали с использованием праймеров 5'-AGGTGGCACGTCGCGCCAAGCTGCA-3' (позиции 668–692) и 5'-TCTGCGGTGGAGTCTGGGGTGGGAG-3' (позиции 1129–1105). Реакционная смесь для амплификации содержала 0,5–1 мкг геномной ДНК, прямой и обратный праймеры в концентрации 0,4 мкМ каждый, dNTP в концентрации 0,1 мМ каждый, 1,5 мМ MgCl<sub>2</sub>, 10 % диметилсульфоксид, 0,01 % Tween-20, 20 mM (NH<sub>4</sub>)<sub>2</sub>SO<sub>4</sub>, 75 mM ТрисHCl (pH 9,0) и 1,25 ед. Taq-полимеразы. Общий объем смеси составлял 25 мкл. ПЦР проводили на амплификаторе Eppendorf Mastercycler gradient (Eppendorf Scientific Inc., США). Условия амплификации были следующими: 4 мин при 95 °С, затем 35 циклов по 1 мин при 95 °С, 1 мин при 65 °С и 1 мин при 72 °С. Продукты ПЦР анализировали с помощью электрофореза в 4 %-м полиакриламидном геле с окраской бромистым этидием. В качестве ДНК-маркера использовали маркер молекулярного веса ДНК

от 100 до 1000 п.н. с шагом 100 п.н. (Сибэнзим, Россия).

При статистическом анализе индивиды были разделены по генотипу на две группы в соответствии с ранее описанными в литературе ассоциациями. Для анализа показателей артериального давления сравнивали группу индивидов с наличием в генотипе хотя бы одного «длинного» (7 или 8 повторов) аллеля (группа 7+) против всех остальных (группа 7-) (Sen *et al.*, 2005). Для анализа показателей липидного профиля крови сравнивали группу индивидов с наличием в генотипе хотя бы одного аллеля с 2 или 5 повторами (группа 2+5+) против всех остальных (группа 2-5-) (Elovainio *et al.*, 2005).

На первом этапе проводили двухфакторный дисперсионный анализ. В качестве независимых факторов использовали генотип по гену *DRD4* (две группы сравнения) и пол (две группы сравнения), показатели артериального давления и липидного профиля крови считали зависимыми переменными. Поскольку влияние пола или взаимодействия пол × генотип оказалось достоверным для многих исследованных показателей, дальнейший анализ проводили отдельно для мужчин и женщин с помощью однофакторного ковариационного анализа. При ковариационном анализе генотип по гену *DRD4* (две группы сравнения) считали независимым фактором, показатели артериального давления и липидного профиля крови считали зависимыми переменными, возраст индивида был включен в анализ в качестве ковариаты. Достоверность попарных различий средних величин между группами оценивали с помощью *post hoc* теста Тьюки. Статистический анализ проводили с помощью пакета программ STATISTICA 8.0.

## РЕЗУЛЬТАТЫ

Мы определили генотипы полиморфизма различного числа повторов гена *DRD4* у 676 жителей г. Новосибирска, обследованных в рамках программы ВОЗ MONICA (табл. 1). Частоты аллелей, обнаруженные в нашем исследовании, хорошо согласуются с ранее обнаруженными частотами для лиц русской национальности (Боринская и др., 2004).

Дисперсионный анализ выявил достоверное влияние взаимодействия пол × генотип на сис-

толическое ( $F_{1,672} = 4,859, P = 0,028$ ) и диастолическое ( $F_{1,672} = 4,458, P = 0,035$ ) артериальное давление. При ковариационном анализе мы обнаружили ассоциацию между наличием аллелей с 7 или 8 повторами гена *DRD4* и повышенным систолическим ( $P = 0,005$ ), а также диастолическим ( $P = 0,001$ ) артериальным давлением у женщин (табл. 2). Ассоциации этих параметров у мужчин нами не выявлено. Также не было ассоциации между присутствием «длинных» аллелей и пульсовым артериальным давлением у лиц обоего пола.

Статистически достоверное влияние пола было обнаружено для общего холестерина ( $F_{1,662} = 486,25, P = 0,0001$ ) и холестерина ЛПВП ( $F_{1,647} = 4,146, P = 0,042$ ). Влияние взаимодействия пол × генотип оказалось существенным для холестерина ЛПНП ( $F_{1,639} = 4,859, P = 0,028$ ). Откорректированный по возрасту уровень общего холестерина у мужчин, имевших хотя бы один аллель с 2 или 5 повторами, оказался существенно ниже, чем этот показатель у мужчин-носителей других аллелей (табл. 3). Статистически достоверных ассоциаций между полиморфизмом гена *DRD4* и уровнями холестерина ЛПНП, холестерина ЛПВП и триглицеридов у мужчин нами не выявлено.

**Таблица 1**

Частоты аллелей полиморфизма различного числа повторов гена *DRD4* у лиц русской национальности

Аллель (число повторов)	Частота		
	г. Ново- сибирск* ( <i>n</i> = 676)	Центральная Россия** ( <i>n</i> = 83)	Волго- Уральский регион** ( <i>n</i> = 46)
2	0,120	0,138	0,152
3	0,050	0,048	0,076
4	0,718	0,723	0,641
5	0,021	0,012	0,087
6	0,074	0,018	0
7	0,015	0,042	0,044
8	0,002	0,012	0
11	0	0,010	0

Примечание. \* Собственные данные; \*\* по данным Боринской и др. (2004).

Таблица 2

Откорректированные по возрасту показатели артериального давления у мужчин и женщин с наличием в генотипе хотя бы одного аллеля гена *DRD4* с 7 или 8 повторами

Показатель	Среднее ± стандартная ошибка ( <i>n</i> )		<i>P</i> для различий
	Группа 7–	Группа 7+	
Мужчины			
Систолическое АД, мм рт. ст.	135,11 ± 1,06 (403)	133,38 ± 5,32 (16)	0,748
Диастолическое АД, мм рт. ст.	86,48 ± 0,52 (403)	89,31 ± 2,97 (16)	0,349
Пульсовое АД, мм рт. ст.	48,64 ± 0,76 (403)	44,06 ± 3,80 (16)	0,238
Женщины			
Систолическое АД, мм рт. ст.	131,67 ± 1,22 (253)	159,50 ± 9,73 (4)	0,005
Диастолическое АД, мм рт. ст.	83,64 ± 0,68 (253)	101,25 ± 5,42 (4)	0,001
Пульсовое АД, мм рт. ст.	48,02 ± 0,84 (253)	58,25 ± 6,67 (4)	0,128

Таблица 3

Откорректированные по возрасту показатели липидов крови у мужчин и женщин с наличием в генотипе хотя бы одного аллеля гена *DRD4* с 2 или 5 повторами

Показатель	Среднее ± стандартная ошибка		<i>P</i> для различий
	Группа 2–5–	Группа 2+5+	
Мужчины			
ХС, мг/дл	208,58 ± 2,33 (316)	198,81 ± 4,16 (99)	0,041
ХС-ЛПНП, мг/дл	131,88 ± 2,25 (303)	124,06 ± 3,96 (98)	0,086
ХС-ЛПВП, мг/дл	54,27 ± 0,85 (307)	51,57 ± 1,52 (96)	0,120
ТГ, мг/дл	120,83 ± 3,87 (288)	111,58 ± 6,70 (96)	0,232
Женщины			
ХС, мг/дл	99,75 ± 3,58 (203)	103,56 ± 7,37 (48)	0,642
ХС-ЛПНП, мг/дл	117,10 ± 2,71 (195)	127,07 ± 5,51 (47)	0,104
ХС-ЛПВП, мг/дл	57,88 ± 0,88 (200)	53,65 ± 1,80 (48)	0,035
ТГ, мг/дл	102,49 ± 3,73 (184)	107,65 ± 7,72 (43)	0,548

У женщин носители хотя бы одного аллеля с 2 или 5 повторами имели пониженный уровень холестерина ЛПВП ( $P = 0,035$ ) по сравнению с остальной частью выборки. Ассоциаций полиморфизма гена *DRD4* с другими показателями липидного профиля крови у женщин нами не выявлено.

Нами не выявлено ассоциаций между присутствием в геноме хотя бы одного аллеля гена *DRD4* с 2 или 5 повторами и показателями артериального давления как у мужчин, так и у женщин. Также в нашем исследовании у лиц обоего пола отсутствовали ассоциации между

показателями липидного профиля крови и наличием аллелей гена *DRD4* с 7 или 8 повторами.

## ОБСУЖДЕНИЕ

Мы определили генотипы у 676 жителей г. Новосибирска, обследованных в рамках программы ВОЗ MONICA (табл. 1). Частоты аллелей полиморфизма различного числа повторов гена *DRD4*, обнаруженные в нашем исследовании преимущественно у русского населения г. Новосибирска, хорошо согласуются с ранее обнаруженными частотами для русских Цент-

ральной России и Волго-Уральского региона (Боринская и др., 2004). Как и в других популяциях русских, наиболее распространенным аллелем в нашей популяции оказался аллель с 4 повторами (72 %), второй по частоте – аллель с 2 повторами (12 %). Незначительные различия по частотам аллелей с другим числом повторов могут быть связаны с генетическими особенностями русского населения в разных регионах России, присутствием в выборках незначительного числа представителей других этнических групп и потомков от смешанных браков, а также с различным размером выборок.

Нами была выявлена ассоциация между наличием «длинных» аллелей (7 или 8 повторов) гена *DRD4* и повышенным систолическим, а также диастолическим артериальным давлением у женщин (табл. 2). Поскольку в нашем исследовании группа женщин-носителей «длинных» аллелей состояла всего из 4 человек, данный вывод носит предварительный характер и, безусловно, нуждается в подтверждении. Однако он полностью соответствует данным, полученным ранее для женщин-евроамериканок (Sen *et al.*, 2005). Противоречивые результаты в отношении мужчин могут быть связаны как с генетическими особенностями этих этнических групп, так и с различным влиянием неизвестных факторов внешней среды.

Механизм, опосредующий ассоциацию между полиморфизмом различного числа повторов гена *DRD4* и высоким артериальным давлением, в настоящее время неясен. Известно, что воздействие нейролептика клозапина, обладающего относительной селективностью к дофаминовым рецепторам D4, вызывает снижение артериального давления (Rotella *et al.*, 2014). Имеется также несколько работ по исследованию физиологических эффектов локальной активации рецепторов D4 в почке. Так, в кортикальных собирательных трубках рецепторы D4 противодействуют эффектам рецепторов к вазопрессину (V2) и альдостерону, снижая, таким образом, реабсорбцию воды и натрия (Staruschenko, 2012). Реабсорбция натрия в почке также регулируется через взаимодействие рецептора D4 и рецептора к ангиотензину II 1-го типа (Tayebati *et al.*, 2011).

Экспрессия мРНК рецептора D4, помимо проксимальных и дистальных канальцев нефро-

на, обнаружена в пресинаптических окончаниях почечных нервов, которые густо иннервируют гломерулярные капиллярные клубочки, а также адвентициальную оболочку междольковых и междольковых артерий, афферентных и эфферентных артериол (Ricci *et al.*, 2002). Экспрессия мРНК рецептора D4 в юкстагломерулярных клетках свидетельствует о его возможной роли в регуляции секреции ренина, хотя уровень ренина в крови у мышей, нокаутированных по гену *DRD4*, оставался в пределах нормы (Zeng *et al.*, 2008).

Нами была выявлена достоверная ассоциация между наличием хотя бы одного аллеля гена *DRD4* с 2 или 5 повторами и пониженным уровнем холестерина ЛПВП у женщин, что соответствует аналогичным результатам, полученным на женской части популяционной выборки в Финляндии (Elovainio *et al.*, 2005). Таким образом, наши данные подтверждают вывод, сделанный ранее финскими авторами, о том, что для женщин варианты гена *DRD4* с 2 и 5 повторами являются факторами риска развития сердечно-сосудистых заболеваний. При исследовании мужской части выборки нами обнаружено, что носители хотя бы одного аллеля с 2 или 5 повторами имеют более низкий уровень общего холестерина, чем этот же показатель у мужчин-носителей других аллелей. Этот результат хотя и не воспроизводит в точности данные, полученные при исследовании мужской части населения Финляндии (Elovainio *et al.*, 2005), однако также свидетельствует в пользу того, что у мужчин аллели с 2 и 5 повторами являются протективными в отношении сердечно-сосудистых заболеваний.

Механизм, посредством которого аллели гена *DRD4* с 2 и 5 повторами могут оказывать свой эффект на уровень общего холестерина либо его фракции, неизвестен. По данным базы данных Bgee, ген *DRD4* экспрессируется в печени человека (Bgee, 2014), что указывает на то, что активация рецепторов D4 под действием дофамина может запускать пути сигнальной трансдукции, модулирующие уровни экспрессии генов, экспрессирующихся в гепатоцитах, в частности апополипротеинов либо ферментов биосинтеза холестерина. Аполипротеины, входящие в состав «протективных» частиц липопротеинов – ЛПВП, кодируются генами *APOA1*, *APOA2*, *APOA5*, *APOD*, *APOE* и др.

(Camont *et al.*, 2011). ЛПНП, определяющие уровень «вредного» холестерина, включают белки, кодируемые генами *APOB*, *LPA* и др. (Diffenderfer, Schaefer, 2014). Изменение экспрессии одного или нескольких генов, кодирующих аполипопротеины, может повлиять как на уровень общего холестерина, так и на уровень холестерина ЛПВП.

В пользу гипотезы о возможном участии рецепторов D4 в регуляции экспрессии генов, контролирующих уровень холестерина, говорит ингибирование под действием дофамина активности одного из ключевых ферментов пути биосинтеза холестерина – HMGCoA-редуктазы (O’Meara *et al.*, 1992). Ряд исследований также подтверждает наличие зависимости между активностью дофаминергической системы (уровнем дофамина либо активностью дофаминовых рецепторов) и уровнем общего холестерина в крови (Polymeropoulos *et al.*, 2009; Brunerova *et al.*, 2013) либо холестерином ЛПНП (dos Santos Silva *et al.*, 2011). Выявленные в нашем исследовании различия в эффектах аллелей гена *DRD4* у мужчин и женщин могут быть связаны с тем, что экспрессия некоторых аполипопротеинов регулируется половыми гормонами, в частности эстрадиолом (Lamon-Fava *et al.*, 1999). Регуляция половыми гормонами может интерферировать с сигнальными путями, активируемыми дофамином, приводя к различной реакции на уровне экспрессии генов у мужчин и женщин.

Таким образом, нами впервые в российской популяции показана ассоциация «длинных» полиморфных вариантов гена дофаминового рецептора D4 с 7 и 8 повторами с повышенным систолическим и диастолическим АД у женщин. Нами также выявлена ассоциация между наличием хотя бы одного аллеля гена *DRD4* с 2 или 5 повторами и пониженным уровнем холестерина ЛПВП у женщин, а также пониженным уровнем общего холестерина у мужчин.

### БЛАГОДАРНОСТИ

Работа поддержана бюджетным проектом VI.58.1.1., РФФИ (научные проекты № 13-04-00968 и №13-04-01955), Интеграционным проектом СО РАН № 87 и бюджетным проектом VI.61.1.2 в части компьютерного анализа баз данных.

### ЛИТЕРАТУРА

- Боринская С.А., Кожекбаева Ж.М., Горбунова Е.В. и др. Исследование полиморфизма гена *DRD4* в популяциях России и сопредельных стран // Генетика. 2004. Т. 40. № 6. С. 835–840.
- Borinskaya S.A., Kozhekbaeva Zh.M., Gorbunova E.V. *et al.* Analysis of the *DRD4* gene polymorphism in populations of Russia and Neighboring countries // Russ. J. Genetics. 2004. V. 40. No. 6. P. 679–683. (In Russian).
- Ainiyet B., Rybakowski J.K. Suicidal behavior in schizophrenia may be related to low lipid levels // Med. Sci. Monit. 2014. V. 20. P. 1486–1490.
- Bgee. 2014. available at <http://bgee.unil.ch/bgee/bgee>
- Brunerova L., Potockova J., Horacek J. *et al.* Central dopaminergic activity influences metabolic parameters in healthy men // Neuroendocrinology. 2013. V. 97. No. 2. P. 132–138.
- Camont L., Chapman M.J., Kontush A. Biological activities of HDL subpopulations and their relevance to cardiovascular disease // Trends Mol. Med. 2011. V. 17. No. 10. P. 594–603.
- Cipolletta E., Ciccarelli M., Izzo R. *et al.* A polymorphism within the promoter of the dopamine receptor D1 (*DRD1* -48A/G) associates with impaired kidney function in white hypertensive patients // Transl. Med. UniSa. 2012. V. 2. P. 10–19.
- Dason J.S., Smith A.J., Marin L., Charlton M.P. Cholesterol and F-actin are required for clustering of recycling synaptic vesicle proteins in the presynaptic plasma membrane // J. Physiol. 2014. V. 592. No. 4. P. 621–633.
- Diffenderfer M.R., Schaefer E.J. The composition and metabolism of large and small LDL // Curr. Opin. Lipidol. 2014. V. 25. No. 3. P. 221–226.
- dos Santos Silva C.M., Barbosa F.R., Lima G.A. *et al.* BMI and metabolic profile in patients with prolactinoma before and after treatment with dopamine agonists // Obesity. 2011. V. 19. No. 4. P. 800–805.
- Elovainio M., Puttonen S., Heponiemi T. *et al.* Relationship between *DRD4* polymorphism and lipid metabolism: what is the role of novelty seeking? // Neuropsychobiology. 2005. V. 51. No. 1. P. 53–58.
- Fang Y.J., Thomas G.N., Xu Z.L. *et al.* An affected pedigree member analysis of linkage between the dopamine D2 receptor gene TaqI polymorphism and obesity and hypertension // Int. J. Cardiol. 2005. V. 102. No. 1. P. 111–116.
- Gafarov V.V., Gromova E.A., Voevoda M.I. *et al.* Epidemiological, genetic features of personal anxiety as a risk factor for stroke (WHO «MONICA-psychosocial») // Cerebrovasc. Dis. 2013. V. 35. Suppl. 3. P. 428.
- Gold M.S., Blum K., Oscar-Berman M., Braverman E.R. Low dopamine function in attention deficit/hyperactivity disorder: should genotyping signify early diagnosis in children? // Postgrad. Med. 2014. V. 126. No. 1. P. 153–177.
- Grady D.L., Thanos P.K., Corrada M.M. *et al.* *DRD4* genotype predicts longevity in mouse and human // J. Neurosci. 2013. V. 33. No. 1. P. 286–291.
- Graham G. Population-based approaches to understanding disparities in cardiovascular disease risk in the United States // Int. J. Gen. Med. 2014. V. 7. P. 393–400.
- Keck T.M., Suchland K.L., Jimenez C.C. *et al.* Dopamine D4

- receptor deficiency in mice alters behavioral responses to anxiogenic stimuli and the psychostimulant methylphenidate // *Pharmacol. Biochem. Behav.* 2013. V. 103. No. 4. P. 831–841.
- Lamon-Fava S., Ordovas J.M., Schaefer E.J. Estrogen increases apolipoprotein (apo) A-I secretion in hep G2 cells by modulating transcription of the apo A-I gene promoter // *Arterioscler. Thromb. Vasc. Biol.* 1999. V. 19. No. 12. P. 2960–2965.
- Louis-Dit-Picard H., Barc J., Trujillano D. *et al.* KLHL3 mutations cause familial hyperkalemic hypertension by impairing ion transport in the distal nephron // *Nat. Genet.* 2012. V. 44. No. 4. P. 456–460.
- Luepker R.V. WHO MONICA Project: What Have We Learned and Where to Go from Here? // *Pub. Health Rev.* 2012. V. 33. No. 2. P. 373–396.
- Maxwell A. Are some individuals diagnosed with ADHD prone to alcohol abuse? Consideration of two possible mediating factors for this susceptibility // *J. Atten. Disord.* 2013. V. 17. No. 2. P. 98–101.
- Munafò M.R., Yalcin B., Willis-Owen S.A., Flint J. Association of the dopamine D4 receptor (DRD4) gene and approach-related personality traits: meta-analysis and new data // *Biol. Psychiatry.* 2008. V. 63. No. 2. P. 197–206.
- Nanko S., Hattori M., Ikeda K. *et al.* Dopamine D4 receptor polymorphism and schizophrenia // *Lancet.* 1993. V. 341. No. 8846. P. 689–690.
- Nemoda Z.I., Szekely A., Sasvari-Szekely M. Psychopathological aspects of dopaminergic gene polymorphisms in adolescence and young adulthood // *Neurosci. Biobehav. Rev.* 2011. V. 35. No. 8. P. 1665–1686.
- Nikolaidis A., Gray J.R. ADHD and the DRD4 exon III 7-repeat polymorphism: an international meta-analysis // *Soc. Cogn. Affect. Neurosci.* 2010. V. 5. No. 2/3. P. 188–193.
- O'Meara N.M., Devery R.A., Owens D. *et al.* Alterations in cellular cholesterol metabolism following administration of 6-hydroxydopamine to rabbits // *Br. J. Pharmacol.* 1992. V. 105. No. 2. P. 495–499.
- Orth M., Bellosta S. Cholesterol: its regulation and role in central nervous system disorders // *Cholesterol.* 2012. V. 2012. P. 292598.
- Orun O., Nacar C., Cabadak H. *et al.* Investigation of the association between dopamine D1 receptor gene polymorphisms and essential hypertension in a group of Turkish subjects // *Clin. Exp. Hypertens.* 2011. V. 33. No. 6. P. 418–421.
- Polymeropoulos M.H., Licamele L., Volpi S. *et al.* Common effect of antipsychotics on the biosynthesis and regulation of fatty acids and cholesterol supports a key role of lipid homeostasis in schizophrenia // *Schizophr. Res.* 2009. V. 108. No. 1–3. P. 134–142.
- Pucadyil T.J., Chattopadhyay A. Role of cholesterol in the function and organization of G-protein coupled receptors // *Prog. Lipid Res.* 2006. V. 45. No. 4. P. 295–333.
- Ricci A., Marchal-Victorien S., Bronzetti E. *et al.* Dopamine D4 receptor expression in rat kidney: evidence for pre- and postjunctional localization // *J. Histochem. Cytochem.* 2002. V. 50. No. 8. P. 1091–1096.
- Rotella J.A., Zarei F., Frauman A.G., Greene S.L. Refractory hypotension treated with vasopressin after intentional clozapine overdose // *Eur. J. Emerg. Med.* 2014. V. 21. No. 4. P. 319–320.
- Sen S., Nesse R., Sheng L. *et al.* Association between a dopamine-4 receptor polymorphism and blood pressure // *Am. J. Hypertens.* 2005. V. 18. No. 9. P. 1206–1210.
- Staruschenko A. Regulation of transport in the connecting tubule and cortical collecting duct // *Compar. Physiol.* 2012. V. 2. No. 2. P. 1541–1584.
- Tayebati S.K., Lokhandwala M.F., Amenta F. Dopamine and vascular dynamics control: present status and future perspectives // *Curr. Neurovasc. Res.* 2011. V. 8. No. 3. P. 246–257.
- Wang X., Ding X., Su S. *et al.* Genetic influence on blood pressure measured in the office, under laboratory stress and during real life // *Hypertens. Res.* 2011. V. 34. No. 2. P. 239–244.
- Wu J., Xiao H., Sun H. *et al.* Role of dopamine receptors in ADHD: a systematic meta-analysis // *Mol. Neurobiol.* 2012. V. 45. No. 3. P. 605–620.
- Zeng C., Zhang M., Asico L.D. *et al.* The dopaminergic system in hypertension // *Clin. Sci.* 2007. V. 112. No. 12. P. 583–597.
- Zeng C., Armando I., Luo Y. *et al.* Dysregulation of dopamine-dependent mechanisms as a determinant of hypertension: studies in dopamine receptor knockout mice // *Am. J. Physiol. Heart Circ. Physiol.* 2008. V. 294. No. 2. P. H551–H569.



## ASSOCIATION OF DOPAMINE RECEPTOR D4 (*DRD4*) GENE POLYMORPHISM WITH CARDIOVASCULAR DISEASE RISK FACTORS

N.S. Yudin<sup>1,2,3</sup>, T.M. Mishakova<sup>1</sup>, E.V. Ignatieva, V.N. Maksimov<sup>1,2</sup>,  
V.V. Gafarov<sup>2</sup>, S.K. Malyutina<sup>2</sup>, M.I. Voevoda<sup>1,2,3</sup>

<sup>1</sup>Institute of Cytology and Genetics SB RAS, Novosibirsk, Russia,  
e-mail: yudin@bionet.nsc.ru;

<sup>2</sup>Institute of Internal and Preventive Medicine SB RAMS, Novosibirsk, Russia;

<sup>3</sup>Novosibirsk State University, Novosibirsk, Russia

### Summary

Dopamine receptor genes are known to be candidate genes for cardiovascular diseases. The human D4 receptor gene (*DRD4*) contains a polymorphic number (2–10 copies) of tandem 48-bp repeats in exon 3. The aim of the study was to analyze the association of the *DRD4* gene polymorphism with cardiovascular disease risk factors in the Russian population: blood pressure (BP), the levels of high-density (HDL) and low-density (LDL) lipoprotein cholesterol, and triglycerides. We genotyped 257 female and 425 male subjects of Slavic ethnicity at the *DRD4* repeat polymorphism site. The subjects were divided either into 7+ (those having the allele of 7–8 repeats) and 7– (2–6 repeats) groups or into 2+ 5+ (2 or 5 repeats) and 2–5– (3, 4, 6, 7, or 8 repeats) groups. We found associations between the 7+ allele and elevated systolic and diastolic BP in women but not in men. Neither sex showed associations between the long variants of the *DRD4* gene and pulse blood pressure. The carriership of the 2– or 5– allele *DRD4* polymorphism was associated with low HDL cholesterol levels in women and low total cholesterol levels in men. *DRD4* polymorphism exerted no significant effects on LDL, HDL, or triglyceride levels in men.

**Key words:** dopamine, receptor, *DRD4* gene, polymorphism, tandem repeat, blood pressure, lipoprotein, sex, association, medical genetics.