

ПОЛИМОРФИЗМЫ ГЕНОВ РЕНИН-АНГИОТЕНЗИНОВОЙ СИСТЕМЫ И ИХ КОРРЕЛЯЦИЯ С ПСИХОЛОГИЧЕСКИМИ ПРОЯВЛЕНИЯМИ РОДОВОГО СТРЕССА

© И. М. Спивак,^{1,*} Н. А. Сейлиева,¹ Т. Ю. Смирнова,¹ В. М. Болотских,²
В. В. Абрамченко,² Д. Л. Спивак³

¹ Институт цитологии РАН, ² Институт акушерства и гинекологии РАМН им. Д. О. Отта
и ³ Институт мозга человека РАН, Санкт-Петербург;

* электронный адрес: irina_spivak@hotmail.com

Проведено исследование возможной корреляции полиморфизмов генов ренин-ангиотензиновой системы — инсерционно-делеционного (I/D) полиморфизма ангиотензинпревращающего фермента (АСЕ) и полиморфизма ангиотензиногена (АГТ), выражающегося в замене Т на С в 704-м положении (M235T), — с различными психофизиологическими характеристиками рожениц. Обследованы 56 женщин детородного возраста без хронических заболеваний в анамнезе, с неосложненным протеканием беременности, роды нормальные (физиологические), срочные, состояние ребенка нормальное. По данным факторного анализа доказана сильная тенденция к связи такого важного психического процесса, принимающего участие в обеспечении активной адаптации, как креативность, с полиморфизмом гена ангиотензиногена, а также выявлено различие в распределении генотипов между группой рожениц и общей популяцией. Подтверждена обнаруженная ранее достоверная корреляция наличия делеционного (D) аллеля АСЕ с повышением уровня общей невротизации обследованных. Закономерной связи генетических показателей с религиозностью, а также склонностью к развитию измененных состояний сознания не обнаружено. Эти выводы вполне соответствуют представлениям, сложившимся в современной науке о роли ренин-ангиотензиновой системы в обеспечении активного приспособления к стрессогенным условиям, и открывают перспективу дальнейшего изучения роли наследственности и воспитания в онтогенезе высших психических функций нормального человека.

Ключевые слова: ангиотензиноген (АГТ), ангиотензинпревращающий фермент (АСЕ), родовой стресс, невротизация, креативность.

К настоящему времени сложились представления о том, что сложные процессы, идущие в центральной нервной системе, обеспечивающие активную адаптацию к изменениям окружающей среды, могут быть в той или иной степени генетически детерминированы (Truett et al., 1992; Namer, 1996; Holden, 1996; Lane et al., 1997). В нашей предыдущей работе, посвященной поиску генетических маркеров, ассоциированных с психологической адаптацией к родовому стрессу, мы показали, что полиморфизм гена ангиотензинпревращающего фермента (АПФ) коррелирует с общей невротизацией, не выходящей пока за пределы нормы в широком ее понимании (Спивак и др., 2006). Целью настоящего исследования является расширение круга возможных коррелятов генетического полиморфизма другого гена ренин-ангиотензиновой системы — ангиотензиногена — за счет привлечения таких магистральных для человека феноменов, как креативность, а также склонность к привлечению скрытых резервов психики (в форме как религиозных инсайтов, так и временно индуцируемых измененных состояний сознания — ИСС), нередко участвующих в обеспечении активной адаптации к стрессогенным и экстремальным условиям.

На роли ренин-ангиотензиновой системы и ее центрального звена — ангиотензинпревращающего фермента (АПФ) — в поддержании кровяного давления и общего

гомеостаза мы подробно останавливались ранее (Шнейдер и др., 2004; Спивак и др., 2006). Эти данные показывают, что АПФ принимает активное участие в реакции организма на стресс (Blais et al., 2000). Другой ключевой белок ренин-ангиотензиновой системы — ангиотензиноген — является субстратом для ренина, превращающего его в ангиотензин 1, затем уже АПФ превращает ангиотензин 1 в ангиотензин 2 (Rigat et al., 1990). Ангиотензиноген, как и АПФ, связан с развитием сердечно-сосудистой патологии. Он экспрессируется под контролем эстрогенов, глюкокортикоидов и тиреоидных гормонов в основном в печени. В авторегуляции экспрессии ангиотензиногена участвует также ангиотензин 2. Об уровне экспрессии ангиотензиногена можно судить по его количеству в плазме крови. Кроме печени ангиотензиноген может синтезироваться в больших артериях, почках, жировой ткани и мозге (Proscorciuc et al., 2002).

Ген ангиотензиногена (АГТ) локализован на длинном плече 1-й хромосомы в локусе 1q42-q43. Результаты анализа сцепления АГТ с врожденной гипертензией, проведенного на 63 европейских семьях, где ею страдали два и более члена семьи, выявили связь данного генного локуса с гипертензией (Caulfield et al., 1994). Существует более 30 аллельных вариантов гена АГТ (Liljedahl et al., 2003). Статистически значимая ассоциация с гипертензией была

показана для двух аминокислотных замен — M235T и T174M (Giner et al., 2000; Pereira et al., 2003; Fox et al., 2005). Маркером, включенным в наше исследование и предположительно влияющим на развитие гипертензии, является однонуклеотидная замена тимина на цитозин в 704-м положении второго экзона гена ангиотензиногена, что приводит к замене метионина на треонин в 235-м положении конечного продукта, соответственно данный полиморфизм принято обозначать как M235T. Носители T-аллеля имеют повышенный на 15—20 % уровень ангиотензина I в крови, что и является одним из факторов риска сердечно-сосудистой патологии. Однако сама замена тимина на цитозин в 704-м положении не влияет на функцию белка. Недавно было выяснено, что ее роль объясняется сцеплением с аллельным вариантом, находящимся в промоторной области гена (–6G > A), для которого показана ассоциация с уровнем экспрессии гена (Tsai et al., 2003; Mondry et al., 2005).

Существует большое количество работ, в которых описано влияние M235T-полиморфизма гена ангиотензина (AGT) на развитие гипертензии в различных популяциях. Большинство исследователей обнаруживают связь TT-генотипа с более вероятным развитием гипертонической болезни (Jurkovicova et al., 2007; Van Rijn et al., 2007), с более высоким уровнем артериального давления (Iwai et al., 1995) и более высокой концентрацией АПФ в плазме крови (Bloem et al., 1995; Winkelmann et al., 1999; Azizi et al., 2000), хотя некоторые авторы этого не подтверждают (Glavnik, Petrovic, 2007; Olcay et al., 2007). К тому же частота встречаемости T235-аллеля повышена у больных с врожденной гипертензией (Hata et al., 1994; Kunz et al., 1994; Schunkert et al., 1994; Azizi et al., 2000), и при изучении беременных женщин наблюдается сопряженный с ней риск преэклампсии (Benedetto et al., 2007; Pfab et al., 2007). Также T235-молекулярный вариант гена AGT ассоциирован и с гипертензией, индуцированной беременностью (Arngrimsson et al., 1993; Ward et al., 1993; Kobashi et al., 2001), в разных этнических популяциях, в том числе в популяции Объединенных Арабских Эмиратов, характеризующейся полным отсутствием таких факторов риска, как употребление алкоголя и курение. Однако данная ассоциация подтверждается не всеми исследователями (Caulfield et al., 1994). Изучение функциональной значимости M235T-полиморфизма в развитии гипертонической болезни осложняется этническими различиями в распределении аллелей. Так, в японской популяции T235-вариант гена встречается гораздо чаще, чем в европейской, а среди чернокожего населения Америки частота T235-аллеля вдвое превосходит таковую среди представителей белой расы (Rotimi et al., 1996; Bloem et al., 1995). К тому же в проявлении полиморфизма гена AGT наблюдаются и гендерные различия: в работе Мондрай с соавторами (Mondry et al., 2005) показано, что женщины со слабым генотипом TT достоверно реже заболевают гипертензией, чем мужчины с таким же генотипом.

Учитывая, что заболевания сердечно-сосудистой системы являются основной причиной смертности, представляет интерес найденная тенденция снижения частоты T235-аллеля с возрастом (Frossard et al., 1998).

Риск возникновения артериальной гипертензии повышается у индивидуумов с генотипом AGT T/T и имеющих одновременно генотип ACE D/D (Vasku et al., 1998). Взаимодействие этих генетических полиморфизмов подтверждается и в исследовании их влияния на уровень диастоли-

ческого артериального давления после физической нагрузки (Rankinen et al., 2000).

Реакция организма на стресс — это многокомпонентная система, имеющая как физиологические, так и психологические составляющие. Описание корреляции этих процессов между собой представляет одну из интереснейших междисциплинарных задач. В качестве представителей высших психических процессов нами были избраны: повышение вероятности развития пограничной нервно-психической патологии, выражающееся в нарастании признаков *невротизации*; повышение вероятности поиска нестандартных выходов из сложившейся ситуации, выражающееся в обострении *креативного* компонента когнитивной деятельности; поиск скрытых личностных резервов, который может выражаться в усилении *религиозно-психологических переживаний* (в определении последних, в соответствии с современными научными представлениями, мы включаем склонность как к традиционной религиозности, так и к ее нетрадиционному варианту, предполагающему развитие так называемых измененных состояний сознания — ИСС). Последние две упомянутые группы феноменов не могут быть определены априорно как потенциально патогенные; напротив, по современным представлениям, они могут входить на правах интегральной части в нормальные адаптивные стратегии (обзоры лит. см.: Активационные состояния, 2000; Shapiro et al., 2002; Спивак, 2006).

Материалом для эмпирического исследования стресса стали состояния, возникающие у практически здоровых лиц в условиях последнего триместра беременности, предшествовавшей нормальному (физиологическому) родам, а также непосредственно примыкающего к таковым послеродового периода. Данный выбор обусловлен отсутствием прямых экзогенных факторов индукции (как, например, в случае со стрессом, обусловленным экзогенными вредностями либо применением психоактивных препаратов) и, следовательно, максимальной естественностью родового стресса. Конструктивность исследования данной модели и его стратегия, обоснованные и разработанные в общем русле трудов школы акад. Н. П. Бехтеревой, обладают научным приоритетом; они были представлены в ряде публикаций в отечественной и зарубежной академической печати (Spivak et al., 1993, 1998; Спивак и др., 1994, 2001; Абрамченко, Коваленко, 2001; Господенок, Спивак, 2001; Болотских, 2002; Господенок, 2002; ср.: Vaughan, Maliszewski, 1982; Brudal, 1989).

Материал и методика

Наблюдали группу из 56 практически здоровых русскоязычных беременных женщин в возрасте от 18 до 46 лет на базе ИАГ РАМН им. Д. О. Отта и Родильного дома № 1 (Санкт-Петербург). Все обследования проводили по индивидуальному согласию рожениц, с разрешения руководства института (роддома). Тестирование проводили добровольно, под наблюдением и контролем лечащих врачей. Около 13 % опрошенных женщин не состояли в браке (но проживали с отцом ребенка совместно), 85 % женщин были первородящими. У 42 % рожениц в течение данной беременности была одна (17 %) или несколько госпитализаций в стационар по медицинским показаниям, в том числе у 40 % в связи с токсикозом первой или второй половины беременности. 45 % женщин имели высшее образование, 17 % — незаконченное высшее образование,

около 38 % — среднее или среднее специальное образование. Более половины женщин были успешно трудоустроены и работали до сравнительно поздних сроков беременности, планируя по окончании декретного отпуска вернуться на прежнее место работы.

У обследованных женщин допускалось наличие незначительных соматических нарушений, связанных с течением беременности в анамнезе (отеки, легкие токсикозы). При этом мы старались исключить воздействие на данные экспериментатора явной соматической патологии (эклампсия, гестоз, пиелонефрит, вегетососудистая дистония и другие заболевания, возникающие или обостряющиеся в период беременности) ввиду влияния последнего на вероятность возникновения вторичных невроподобных состояний, что определило основные критерии отбора испытуемых для обследования.

Психологическое тестирование испытуемых проводили в два среза: на доношенных сроках беременности и в течение 2—5 сут после родов. Во время первого исследования респондентам предлагали заполнить все диагностические методики, после родов повторно предъявляли лишь три методики из основного набора («Опросник признаков ИСС», «Тест дивергентного мышления» и тест «САН»). В качестве контрольной группы по методикам, не имеющим на настоящий момент норм и стандартных значений («Опросник признаков ИСС», тест «Инспирит», «Тест для определения структуры индивидуальной религиозности»), были опрошены 92 студентки дневного и заочного отделений РГПУ им. А. И. Герцена в возрасте от 18 до 38 лет ($m = 25.7$ года).

В пакет психологических методик вошли: 1) «Шкала для психологической экспресс-диагностики уровня невротизации» (УН), разработанная в лаборатории клинической психологии Психоневрологического института им. В. М. Бехтерева; опросник дает надежную интегральную оценку уровня невротизации пациентов (подробнее см.: Шкала для психологической экспресс-диагностики..., 1999); 2) опросник «Самочувствие, активность, настроение» (САН) в модификации Н. А. Курганского; опросник направлен на выявление субъективной оценки переживаний, которая характеризует позитивные или негативные тенденции личностной адаптации; конкретные шкалы опросника дают численные оценки: психической активации, интереса, эмоционального тонуса, напряжения, комфорта, по данным которых рассчитывается обобщающий индекс (подробнее см.: Практикум по общей, экспериментальной и прикладной психологии, 2000); 3) «Тест дивергентного мышления» в модификации Е. Е. Туник; тест представляет собой проективную методику, дающую достоверную оценку определяющих компонентов когнитивных аспектов креативности — беглости, гибкости, оригинальности, разработанности мышления, а также степени выраженности вербальной креативности (подробнее см.: Туник, 2003); напомним, что креативность, связанная со способностью продуцировать новые идеи, а также находить новые решения проблемных задач, рассматривается в настоящее время как независимая способность нормального человека, отличная от интеллекта как такового (Бурлачук, Морозов, 2002); 4) опросник «Инспирит» по Дж. Кассу является одним из ведущих психологических инструментов, разработанных в современной американской психологии для определения выраженности внутренней, а также внешней (по Олпорту) религиозности; тест был валидизирован на большой выборке пациентов, проходивших лечение в кардио-

логических и травматологических стационарах в США, где изучалось влияние религиозных переживаний на положительную динамику выздоровления (подробнее см.: Kass et al., 1991); 5) «Тест для определения структуры индивидуальной религиозности» по Ю. В. Щербатых с соавторами был разработан в отечественной науке для изучения сходных аспектов, а именно «внешней» и «внутренней» религиозности по Олпорту (подробнее см.: Мягков, 1966); 6) «Опросник признаков ИСС» по Д. Л. Спиваку был разработан в ИМЧ РАН на базе и при всемерном учете материала подробных опросников ИСС, разработанных и применяющихся ведущими научно-исследовательскими коллективами (Quekelberghe et al., 1991; Ditrach, 1998); данный экспресс-опросник дает общую оценку выраженности указанных состояний, возникающих прежде всего при попадании в необычные и(или) экстремальные условия.

Генетическое обследование проводили однократно, на заключительном этапе беременности. У пациенток брали пробы крови, оставшиеся от рутинных анализов.

ДНК выделяли из клеток крови по стандартной методике (Miller et al., 1998). Генотипирование проводили методом полимеразной цепной реакции (ПЦР) в различных модификациях. Праймеры синтезированы фирмой «Синтол» (Москва). ПЦР проводили на термоциклере PCR Sprint (Hybaid Limited). Фрагменты ДНК разделяли с помощью электрофореза в агарозном или полиакриламидном геле. Для детекции I/D-полиморфизма в гене АПФ был применен метод ПЦР с использованием трехпраймерной системы (Evans et al., 1994).

Для генотипирования M235T-вариантов ангиотензиногена был использован метод ПЦР с последующим ПДРФ-анализом (анализ полиморфизма длин рестрикционных фрагментов) (Russ et al., 1993). ПЦР проводили с использованием Thermostat DNA полимеразы (Хеликон), обеспечивающей эффект «горячего старта».

Рестрикцию ПЦР-продукта проводили рестриктазой Tth производства фирмы «СибЭнзим» (Новосибирск) в течение 5 ч при 65 °С.

Для того чтобы выявить мутации в гене AGT, состоящей в замене нуклеотида Т → С в последовательности этого гена, был использован следующий метод: поскольку замена Т → С приводит к образованию «половины» сайта для эндонуклеазы рестрикции TthIII (GACNNNGTC), оказывается возможным добавление в последовательность ПЦР-продукта второй половины сайта рестрикции путем введения в последовательность обратного праймера (AGT 2) двух неспаренных оснований. Таким образом, можно ожидать, что ПЦР-продукты, полученные на ДНК с заменой, будут содержать сайт рестрикции, а ПЦР-продукты, полученные на матрице ДНК без мутации, такого сайта содержать не будут.

Математическую обработку результатов осуществляли с помощью факторного анализа и пакета программ «Statistica 7.0».

Результаты

В табл. 1 и 2 представлены распределения частот генотипов исследованных генов и их сравнение с ранее полученными в нашей лаборатории данными.

При сопоставлении и математической обработке данных, полученных при генетическом исследовании, с дан-

Т а б л и ц а 1

Распределение частот различных генотипов гена ангиотензинпревращающего фермента (АСЕ)

Генотипы	II	ID	DD	Всего	Частота неблагоприятного аллеля D	Pa
Группы обследованных:						
контрольная	26	59	27	112	0.500	0.006
спортсмены	14	55	25	94	0.558	
больные ГБ (Шнейдер и др., 2004)	18	57	39	114	0.590	
Обследованные женщины	14	29	13	56	0.500	0.005

Т а б л и ц а 2

Распределение частот различных генотипов гена ангиотензиногена (АГТ)

Генотипы	MM	MT	TT	Всего	Частота неблагоприятного аллеля T235	Pa
Группы обследованных:						
контрольная	43	57	42	142	0.500	0.0061
спортсмены	33	48	13	94	0.390	
больные ГБ (Шнейдер и др., 2004)	27	58	29	114	0.510	
Обследованные женщины	18	34	4	56	0.375	0.0078

ными, полученными на основе анализа психологических тестов, нами были присвоены различным генотипам следующие значения: для АСЕ — II — 2, ID — 1, DD — 0; для АГТ — TT — 0, MT — 1, MM — 2. Это позволило математически корректно сопоставить результаты генетического обследования с результатами различных психологических тестов и провести факторный анализ всех наблюдавшихся переменных.

Сопоставление основных результатов данного междисциплинарного исследования приведено в табл. 3.

Полученные данные интерпретируются нами следующим образом: 1) фактор 1 — ведущим процессом здесь, по всей видимости, является невротизация; нами применены две разные методики ее измерения, а именно опросники «УН» и «САН»; тот факт, что они хорошо коррелируют между собой, указывает скорее всего на то, что не-

Т а б л и ц а 3

Результаты факторного анализа генетических и психологических характеристик родового стресса

Признаки	Фактор 1	Фактор 2	Фактор 3
Ангиотензинпревращающий фермент (АСЕ)	-0.67	0.10	0.21
Ангиотензиноген (ААГ)	-0.12	0.33	-0.79
Уровень ИСС	-0.33	0.57	0.43
Уровень социальной желательности	0.18	-0.17	-0.35
Невротизация	0.63	-0.37	-0.35
Креативность	-0.04	-0.09	-0.59
Религиозные установки (инспирит) (1)	-0.04	0.89	0.04
Религиозные установки (Щербатых) (2)	0.25	0.85	-0.08
Самочувствие—активность—настроение	-0.86	-0.08	0.10
Собственное значение фактора	1.80	2.13	1.47
Объясненная дисперсия, %	0.20	0.24	0.16

Примечание. Метод выделения факторов (по столбцам): главные компоненты; маркированы нагрузки >0.55. Основные обозначения: АПФ, ангиотензиноген — исследованные гены, уровень ИСС — общий индекс выраженности измененных состояний сознания в ходе данной беременности (по опроснику ИМЧ РАН), уровень социальной желательности — шкала коррекции («индекс неискренности») по тесту «Уровень невротизации», невротизация — общий индекс уровня невротизации по опроснику «Уровень невротизации», креативность — общий индекс уровня креативности по данным проективного «Теста дивергентного мышления», религиозные установки (1) — общий индекс религиозности по опроснику «Инспирит» Дж. Касса, религиозные установки (2) — общий индекс религиозности по опроснику Ю. В. Щербатых, самочувствие—активность—настроение — общий индекс по данным опросника «САН» (в модификации Н. А. Курганского и соавторов).

вротизация как процесс адаптации к необычным и(или) экстремальным условиям затронула различные психические процессы и, по всей видимости, уровни функционального состояния организма; по нашим данным, задействование данной обширной группы дезадаптивных психических процессов взаимосвязано с геном АПФ, что может указывать на наследуемый характер склонности к развитию невротизации при попадании в необычные и(или) экстремальные условия (в свою очередь она связана, по всей вероятности, с носительством более «слабого», делеционного — D-аллеля — указанного гена);

2) фактор 2 — определяющей для данного фактора является выраженная связь между интегральными показателями по двум тестам, дающим приблизительную оценку уровня религиозности, а также склонности к развитию измененных состояний сознания при попадании в необычные и(или) экстремальные условия; представляя собой вполне предсказуемое явление (ср.: Груздев, Спивак, 2006), данный результат является косвенным подтверждением других наших, менее тривиальных результатов; данный фактор, который можно в первом приближении определить как «религиозно-психологический», не нашел себе коррелятов на уровне изученных нами генов; 3) фактор 3 указывает на наличие закономерной связи между выраженностью креативности, с одной стороны, и ангиотензиногена — с другой; таким образом, в рамках данного фактора обнаружен один из возможных носителей наследственной передачи такого исключительно важного фактора психики, как творческая способность. Что касается выделения креативности в отдельный фактор, то данный факт понимается нами как свидетельство в пользу несводимости креативности при выраженном стрессе как к потенциально патогенным процессам типа невротизации, так и к задействованию резервов психики человека в виде, к примеру, ИСС. Предположение о том, что креативность представляет собой особую размерность психики человека, рассматривается в современной психологической литературе как весьма вероятное (ср.: Активационные состояния, 2000).

Представленные в табл. 3 результаты факторного анализа объясняют в сумме 60 % вариативности, что представляется вполне конструктивным результатом, свидетельствующим в пользу фундаментального характера процессов, обусловивших обнаруженные нами факторные зависимости. Интересно, что в группе рожениц полиморфизмы генов ACE и AGT связаны положительной корреляцией.

Обсуждение

Наше исследование подтвердило, что родовой стресс представляет собой весьма конструктивный материал для изучения взаимосвязи различных уровней как функционального состояния, так и организма в целом. Наиболее плодотворным представляется исследование в этом отношении новых генов, связанных с реакциями на стресс, с одной стороны, а также с динамикой адаптивных психологических процессов — с другой.

Сравнивая распределение генотипов гена АПФ у рожениц с полученными нами ранее распределениями у контрольной группы разнополых доноров, спортсменов и больных гипертонической болезнью (Шнейдер и др., 2004), мы обнаружили практически полное соответствие распределения частот различных генотипов рожениц и

здоровых доноров. Этого следовало ожидать, так как в исследовании вовлекались женщины детородного возраста, не страдающие тяжелыми хроническими заболеваниями.

Контрольное распределение генотипов гена ангиотензиногена в нашем исследовании соответствует таковому в турецкой (Olcaу et al., 2007) и словенской популяциях. Хотя в словенской на 4 % повышена частота MM-генотипа, но эти различия недостоверны (Glavnik, Petrovic, 2007).

Распределение генотипов гена AGT у рожениц отличается от контрольного и соответствует таковому у спортсменов. Объяснений этому факту может быть несколько. Согласно исследованию Мондрай с соавторами (Mondry et al., 2005), женщины со слабым генотипом TT по гену ангиотензиногена достоверно реже заболевают гипертонической болезнью, чем мужчины с таким же генотипом, но в то же время у таких женщин чаще развивается гипертония, индуцированная беременностью. По многочисленным данным, T235-аллель ассоциирован с риском врожденной гипертонии. В связи с этим низкую частоту генотипа TT в наших данных можно объяснить следующим образом: женщины с генотипом TT, вероятно, имеют медицинские противопоказания против беременности, в то же время беременные женщины с гипертонической болезнью в выборку включены не были.

Одним из объяснений влияния ренин-ангиотензиновой системы на развитие сердечно-сосудистой патологии является представление о ней как о последствии повышенной активности в мозге ангиотензиногена II. Ангиотензин контролирует кровяное давление, водно-солевой баланс и секрецию гормонов, а также влияет на поведение: снижение центральной активности ангиотензина приводит одновременно к антидепрессивному и аксиолитическому действию (Gard, 2002).

Так как в центральной нервной системе имеются многочисленные рецепторы к белкам ренин-ангиотензиновой системы, весьма вероятно и их существенное влияние на ее деятельность и развитие нейродегенеративных заболеваний (Savaskan, 2005). Например, Возик с соавторами (Wosik et al., 2007), изучая состояние астроцитов гематоэнцефалического барьера (ГЭБ) у больных с множественным склерозом, показали, что ангиотензиноген, производимый астроцитами, преобразуется в ангиотензин II, который взаимодействует с рецепторами ангиотензина I типа клеток эндотелия ГЭБ. Активация этих рецепторов сокращает поток молекул через эндотелиальные клетки ГЭБ путем фосфорилирования белка плотных контактов (tight junction) окклюдина и его иммобилизации на липидных микродоменах мембраны. Также показано, что у нокаутных по ангиотензиногену мышей нити окклюдина в ГЭБ дезорганизованы. При множественном склерозе число ангиотензиноген-иммунопозитивных периваскулярных астроцитов уменьшается, что коррелирует с пониженной экспрессией окклюдина и напоминает состояние ГЭБ у нокаутных животных. In vitro редукция экспрессируемого астроцитами ангиотензиногена и ангиотензина II зависит от цитокинов воспаления, таких как фактор некроза опухолей альфа и интерферон-гамма. Вероятно, контролируемая воспалением экспрессия ангиотензиногена и ангиотензина II астроцитами вовлечена в дисфункцию ГЭБ при множественном склерозе.

Роль ренин-ангиотензиновой системы в процессах обучения и памяти противоречива. К настоящему времени опубликованы результаты исследований, в которых была предпринята попытка связать полиморфизмы генов

ренин-ангиотензиновой системы с различными мозговыми процессами. Сааб с соавторами обнаружили ассоциацию с депрессией рецептора ангиотензина I, но не ангиотензиногена и ACE (Saab et al., 2007). В другой работе показана ассоциация D-аллеля гена ACE с возрастным снижением когнитивности, при этом у больных с болезнью Альцгеймера резко повышена частота I-аллеля. D-аллель ACE и M-аллель гена ангиотензиногена также ассоциируются с депрессией (Gard, 2002).

Недавно было показано, что ТТ-полиморфизм гена ангиотензиногена достоверно повышает систолическое и диастолическое давление, в 1,25 раза увеличивает количество атеросклеротических бляшек, одновременно при таком генотипе достоверно резко повышено количество повреждений в субкортикальном белом мозговом веществе (Van Rijn et al., 2007). Накопление в течение 3 лет повреждений белого мозгового вещества, наблюдавшееся в Австрии у 17,9 % обследованных людей без нейропсихических заболеваний, также ассоциировалось с ТТ-генотипом. Видимых по различным психофизиологическим тестам последствий у такого накопления повреждений не было (Schmidt et al., 2002). Вероятно, такие повреждения белого мозгового вещества могут быть сопряжены со сосудистой патологией ЦНС. В то же время существуют данные, полученные в исследованиях на близнецах, о наследственной природе интеллекта и его связи со строением белого вещества в норме (Hulshoff et al., 2006; Ullen et al., 2008) и при патологии — синдроме Турнера (Holzapfel et al., 2006). Таким образом, обнаруженная нами ассоциация M235T-полиморфизма гена ангиотензиногена с креативностью является еще одним подтверждением роли этого гена в различных процессах, протекающих в центральной нервной системе.

Настоящее исследование выполнено при финансовой поддержке Российского фонда фундаментальных исследований (проект 06-06-80048).

Список литературы

- Абрамченко В. В., Коваленко Н. П. 2001. Перинатальная психология. Теория, методология, опыт. СПб.: СПбГУ. 146—167.
- Активационные состояния. 2000. В кн.: Психические состояния. СПб.: Питер. 246—298.
- Болотских В. М. 2002. Психосоматические и электрофизиологические соотношения при доношенном сроке беременности, родах и в послеродовом периоде, протекающих с измененным психическим состоянием: Автореф. канд. дис. СПб. 23 с.
- Бурлачук Л. Ф., Морозов С. М. 2002. Тесты креативности. В кн.: Словарь-справочник по психодиагностике. СПб.; М.; Харьков; Минск: Питер. 338—339.
- Господенок Е. А. 2002. Изучение эмоциональных и когнитивных характеристик психических состояний на модели нормальных родов: Автореф. канд. дис. СПб. 22 с.
- Господенок Е. А., Спивак Д. Л. 2001. Измененные психические состояния при родах (эмоциональные и когнитивные характеристики). Вестник СПбГМА им. И. И. Мечникова. 1 (2): 123—126.
- Груздев Н. В., Спивак Д. Л. 2006. Базовые факторы индукции измененных состояний сознания (на примере физиологических родов). Психологический журн. 27 (8): 72—85.
- Мяжков И. Ф., Щербатых Ю. В., Кравцова М. С. 1996. Психологический анализ уровня индивидуальной религиозности. Психологический журн. 17: 119—122.
- Практикум по общей, экспериментальной и прикладной психологии. 2000. Ред. А. А. Крылов, С. А. Маничев. СПб.: Питер. 209—314.
- Спивак Д. Л. 2006. Измененные состояния сознания: психология и лингвистика. СПб.: Ювента. Филфак СПбГУ. 5—85.
- Спивак И. М., Смирнова Т. Ю., Груздев Н. В., Шнейдер О. В., Абрамченко В. В., Спивак Д. Л. 2006. Корреляция психологических проявлений родового стресса с полиморфизмом гена ангиотензинпревращающего фермента. Цитология. 48 (10): 875—882.
- Спивак Л. И., Болотских В. М., Бородавкина М. В., Данько С. Г., Медведева Т. Г., Спивак Д. Л. 2001. Некоторые нейрофизиологические корреляты измененных психических состояний при родах. Сообщения 1, 2. 1: 49—54, 2: 40—46. (Англ. пер.: Some neurophysiological correlates of changed mental states after delivery. 1—2. Human Physiology (NY). 1: 42—47, 2: 165—170).
- Спивак Л. И., Вистранд К.-Р., Спивак Д. Л. 1994. Измененные психические состояния при нормальных родах. Физиология человека. 20 (4): 147—153.
- Туник Е. Е. 2003. Модифицированные креативные тесты Вильямса. СПб.: Речь. 56—71.
- Шкала для психологической экспресс-диагностики уровня невротизации (VN). Методическое пособие. 1999. Ред. Л. И. Вассерман. СПб.: ПНИ им. В. М. Бехтерева, Лаборатория клинической психологии. 3—18.
- Шнейдер О. В., Обрезан А. Г., Макеева Е. Д., Спивак И. М., Михельсон В. М. 2004. Влияние структурных полиморфизмов генов ангиотензинпревращающего фермента, ангиотензиногена, эндотелиальной синтазы оксида азота и рецептора брадикинина 2-го типа на состояние миокарда у спортсменов и больных гипертонической болезнью. Цитология. 46 (1): 69—77.
- Arngrimsson R., Purandare S., Connor M., Walker J. J., Bjornsson H. 1993. Angiotensinogen: a candidate gene involved in pre-eclampsia? Nat. Genet. 4: 114—115.
- Azizi M., Hallouin M. C., Jeunemaitre X., Guyene T. T., Menard J. 2000. Influence of the M235T polymorphism of human angiotensinogen (AGT) on plasma AGT and renin concentrations after ethinylestradiol administration. J. Clin. Endocrinol. Metab. 85: 4331—4337.
- Benedetto C., Marozio L., Ciccone G., Chieppa G., Quaglia M., Matullo G., Bertola L., Guarrera S., Carturan S., Stratta P. 2007. Synergistic effect rennin-angiotensin system and nitric oxide-synthase genes polymorphisms in pre-eclampsia. Acta Obstet. Gynecol. Scand. 86: 678—682.
- Blais Ch., Marceau F., Ruleau J., Adam A. 2000. The kallikrein-kininogen system: lessons from the quantification of endogenous kinins (review). Peptides. 21: 1903—1940.
- Bloem L. J., Manatunga A. K., Tewksbury D. A., Pratt J. H. 1995. The serum angiotensinogen concentration and variants of the angiotensinogen gene in white and black children. J. Clin. Invest. 95: 948—953.
- Brudal L. 1989. Psysiske kriser i et nytt perspektiv. Oslo: Tano. 82—90.
- Caulfield M., Lavender P., Farrall M., Munroe P., Lawson M., Turner P., Clark A. J. 1994. Linkage of the angiotensinogen gene to essential hypertension. N. Engl. J. Med. 330: 1629—1633.
- Dittrich A. 1998. The standardized psychometric assessment of altered states of consciousness (ASCs) in human. Pharmacopsychiatry. 31, Suppl. 2 (7): 80—84.
- Evans A. E., Poirier O., Kee F., Leserf L., McCrum E. T., Falconer J., Crane D. F., O'Rourke F., Cambien A. 1994. Polymorphism of the angiotensin-converting-enzyme gene in subjects who die from coronary heart disease. Quart. J. Med. 87: 211—214.
- Fox C. S., Heard-Costa N. L., Vasan R. S., Murabito J. M., D'Agostino R. B., Atwood L. D. 2005. Genomic linkage analysis of weight change in the Framingham Heart Study. J. Clin. Endocrinol. Metab. 90: 3197—3201.
- Frossard P. M., Hill S. H., Elshahat Y. I., Obineche E. N., Bokhari A. M., Lestringant G. G., John A., Abdulle A. M. 1998. Association of angiotensinogen gene mutations with hypertension and myocardial infarction in a gulf population. Clin. Genet. 54: 285—293.
- Gard P. R. 2002. The role of angiotensin II in cognition and behaviour. Eur. J. Pharmacol. 438: 1—14.

- Giner V., Poch E., Bragulat E., Oriola J., Gonzalez D., Coca A., De La Sierra A. 2000. Renin-angiotensin system genetic polymorphisms and salt sensitivity in essential hypertension. *Hypertension*. 35 : 512—517.
- Glavnik N., Petrovic D. 2007. M235T polymorphism of the angiotensinogen gene and insertion/deletion polymorphism of the angiotensin-I converting enzyme gene in essential arterial hypertension in Caucasians. *Folia Biol.* 53 : 69—70.
- Hamer D. H. 1996. The heritability of happiness. *Nat. Genet.* 14 : 125—126.
- Hata A., Namikawa C., Sasaki M., Sato K., Nakamura T., Tamura K. et al. 1994. Angiotensinogen as a risk factor for essential hypertension in Japan. *J. Clin. Invest.* 93 : 1285—1287.
- Holden C. 1996. Happiness and DNA. *Science*. 272 : 1591—1593.
- Holzappel M., Barnea-Goraly N., Eckert M. A., Kesler S. R., Reiss A. L. 2006. Selective alteration of white matter associated with visuospatial and sensorimotor dysfunction in Turner syndrome. *J. Neurosci.* 26 : 7007—7013.
- Hulshoff-Pol H. E., Schnack H. G., Posthuma D., Mandl R. C. W., Baare W. F., van Oel K., van Haren N. E., Collins D. L., Evans A. C., Amunts K., Burgel U., Zilles K., de Geus E., Bootsma D. L., Kahn R. S. 2006. Genetic contributions to human brain morphology and intelligence. *J. Neurosci.* 26 : 10 235—10 242.
- Iwai N., Shimoike H., Ohmichi N., Kinoshita M. 1995. Angiotensinogen gene and blood pressure in the Japanese population. *Hypertension*. 25 : 688—693.
- Jurkovicova D., Sedlakova B., Riecanaky I., Goncalvesova E., Penesova E., Kvetnansky R., Krizanova O. 2007. Cardiovascular diseases and molecular variants of the renin-angiotensin system components in Slovak population. *Gen. Physiol. Biophys.* 26 : 27—32.
- Kass J. D., Friedman R., Lesserman J., Zuttermeister P., Benson H. 1991. Health outcomes and a new index of spiritual experiences. *J. for the Scientific Study of Religion*. 30 (2) : 203—211.
- Kobashi G., Yamada H., Ohta K., Kato E.-H., Ebina Y., Fujimoto S. 2001. Endothelial nitric oxide synthase gene (NOS3) variant and hypertension in pregnancy. *Amer. J. Med. Genet.* 103 : 241—244.
- Kunz R., Kreutz R., Beige J., Distler A., Sharma A. M. 1997. Association between the angiotensinogen 235T variant and essential hypertension in whites: a systematic review and methodological appraisal. *Hypertension*. 30 : 1331—1337.
- Kurland L., Liljedahl U., Karlsson J., Kahan T., Malmogvist K., Melhus H., Syvanen A. C., Lind L. 2004. Angiotensinogen gene polymorphisms: relationship to blood pressure response to antihypertensive treatment. Results from the Swedish Irbesartan left ventricular hypertrophy investigation vs Atenolol (SIL VHIA) trial. *Amer. H. Hypertens.* 17 : 8—13.
- Lane R. D., Reiman E. M., Abern G. L., Schwartz G. E., Davidson R. J. 1997. Neuroanatomical correlates of happiness, sadness and disgust. *Amer. J. Psychiatry*. 154 : 926—933.
- Liljedahl U., Karlsson J., Melhus H., Kurland L., Lindersson M., Kahan T., Nystrom F., Lind L., Syvanen A. C. 2003. A microarray minisequencing system for pharmacogenetic profiling of antihypertensive drug response. *Pharmacogenetics*. 13 : 7—17.
- Miller S. A., Dukes D. D., Polesky H. F. 1998. A salting-out method for DNA-preparation. *Nucl. Acid Res.* 16 : 1215.
- Mondry A., Loh M., Lui P., Zhu A. L., Nagel M. 2005. Polymorphism of the insertion/deletion ACE and M235T AGT genes and hypertension: surprising new findings and meta-analysis of data. *BMC Nephrol.* 6 : 1.
- Olcay A., Nisanci Y., Ekmekci C. G., Ozbek U., Sezer M., Uman B., Bugra Z. 2007. Angiotensinogen M235T polymorphism and left ventricular indices in treated hypertensive patients with normal coronary arteries. *Anadolu Kardiyol Derg.* 7 (3) : 257—261.
- Pereira A. C., Mota G. F., Cunha R. S., Herbenhoff F. L., Mill J. G., Krieger J. E. 2003. Angiotensinogen 235T allele dosage is associated with blood pressure phenotypes. *Hypertension*. 41 : 25—30.
- Pfab T., Stirnberg B., Sohn A., Krause K., Slowinski T., Godes M., Guthmann F., Wauer R., Halle H., Hocher B. 2007. Impact of maternal angiotensinogen M235T polymorphism and angiotensin-converting enzyme insertion/deletion polymorphism on blood pressure, protein excretion and fetal outcome in pregnancy. *J. Hypertens.* 25 : 1255—1261.
- Procopcius L., Popescu T., Jebelanu G., Pop D., Zdreghia D. 2002. Essential arterial hypertension and polymorphism of angiotensinogen M235T gene. *J. Cell. Mol. Med.* 6 : 245—250.
- Quekelberghe R., van, Altstötter-Gleich G., Hertweck E. 1991. Assessment schedule for altered states of consciousness: a brief report. *J. Parapsychol.* 55 : 377—390.
- Rankinen T., Gagnon J., Perusse L., Chagnon Y. C., Rice T., Leon A. S., Skinner J. S., Wilmore J. H., Rao D. C., Bouchard C. 2000. AGT M235T and ACE ID polymorphisms and exercise blood pressure in the Heritage Family Study. *Heart Circ. Physiol.* 279 : 368—374.
- Rigat B., Hubert C., Alhenc-Gelas F., Cambien F., Corvol P., Soubrier F. 1990. An insertion/deletion polymorphism in the angiotensin I-converting enzyme gene accounting for half the variance of serum enzyme levels. *J. Clin. Invest.* 86 : 1343—1346.
- Rotimi C., Puras A., Cooper R., McFarlane-Anderson N., Forrester T., Ogunbiyi O., Morrison L., Ward R. 1996. Polymorphisms of renin-angiotensin genes among Nigerians, Jamaicans, and African-Americans. *Hypertension*. 27 : 558—563.
- Russ A. P., Maerz W., Ruzicka V., Stein U., Gross W. 1993. Rapid detection of the hypertension-associated Met235 → Thr allele of the human angiotensinogen gene. *Hum. Mol. Genet.* 2 : 609—610.
- Saab Y. B., Gard P. R., Yeoman M. S., Mfarrej B., El-Moaalem H., Ingram M. J. 2007. Renin-angiotensin system gene polymorphisms and depression. *Prog. Neuropsychopharmacol. Biol. Psychiatry*. 31 : 1113—1118.
- Savaskan E. 2005. The role of the brain renin-angiotensin system in neurodegenerative disorders. *Curr. Alzheimer Res.* 2 : 29—35.
- Schmidt R., Schmidt H., Kapeller P., Lechner A., Fazekas F. 2002. Evolution of white matter lesions. *Cerebrovas. Dis.* 13 (Suppl. 2) : 16—20.
- Schunkert H., Hense H. W., Holmer S. R., Stender M., Perz S., Keil U., Lorell B. H., Riegger G. A. 1994. Association between a deletion polymorphism of the angiotensin-converting gene and left ventricular hypertrophy. *New Engl. J. Med.* 330 : 1634—1638.
- Shapiro S. I., Lee G. W., Gross P. L. 2002. The essence of transpersonal psychology: contemporary views. *The International Journal of Transpersonal Psychology*. 21 : 19—32.
- Spivak L. I., Bechtereva N. P., Danko S. G., Spivak D. L., Wistrand K. 1998. Gender-specific altered states of consciousness. *The International Journal of Transpersonal Studies*. 17 : 181—185.
- Spivak L., Wistrand K., Spivak D. 1993. New psychic phenomena related to normal childbirth. *The Eur. J. Psychiatry*. 7 : 239—243.
- Truett K. R., Eaves L. J., Meyer J. M., Heath A. C., Martin N. G. 1992. Religion and educations as mediators of attitudes: a multivariate analysis. *Behavior. Genetics*. 22 : 43—62.
- Tsai C. T., Fallin D., Chiang F. T., Hwang J. J., Lai L. P., Hsu K. L., Tseng C. D., Liau C. S., Tseng Y. Z. 2003. Angiotensinogen gene haplotype and hypertension: interaction with ACE gene I allele. *Hypertension*. 41 : 9—15.
- Ullen F., Forsman L., Blom O., Karabanov A., Madison G. 2008. Intelligence and variability in a simple timing task share neural substrates in the prefrontal white matter. *J. Neurosci.* 28 : 4238—4243.
- Van Rijn M. J., Bos M. J., Isaacs A., Yazdanpanah M., Arias-Vasquez A., Stricker B. H., Klungel O. H., Oostra B. A., Koudstaal P. J., Wittman J. C., Hofman A., Breter M. M., van Duijn C. M. 2007. Polymorphisms of the renin-angiotensin system are associated with blood pressure, atherosclerosis and cerebral white matter pathology. *J. Neurol. Neurosurg. Psychiatry*. 78 : 1083—1087.
- Vasku A., Soucek M., Znojil V., Rihacek I., Tschoplova S., Strelcova L., Cidl K., Blazkova M., Hajek D., Holla L., Vacha J.

1998. Angiotensin I-converting enzyme and angiotensinogen gene interaction and prediction of essential hypertension. *Kidney Int.* 53 : 1479—1482.

Vaughan B. J., Maliszewski M. 1982. Ecstatic components of childbirth: a psychological and phenomenological investigation. *Birth Psychol. Bull.* 3 : 2—15.

Ward K., Hata A., Jeumaitre X., Helin C., Nelson L., Namikawa C., Farrington P. P., Ogasawara M., Suzumori K., Tomoda S., Berrebi S., Sasaki M., Corvol P., Lifton R. P., Lalouel J. M. 1993. A molecular variant of angiotensinogen associated with preeclampsia. *Nat. Genet.* 4 : 59—61.

Winkelmann B. R., Russ A. P., Nauck M., Klein B., Bohm B. O., Maier V., Zott R., Matheis G., Wolf A., Wieland H., Gross W., Galton D. J., Marz W. 1999. Angiotensinogen M235T polymorphism is associated with plasma angiotensinogen and cardiovascular disease. *Amer. Heart J.* 137 (4, Pt. 1) : 698—705.

Wosik K., Cavrol R., Dodelet-Devillers A., Barthelet F., Bernard M., Moumdjian R., Bouthillier A., Reudelhuber T. L., Prat A. 2007. Angiotensinogen II controls occluding function and is required for blood brain barrier maintenance: relevance to multiple sclerosis. *J. Neurosci.* 26 : 9032—9042.

Поступила 7 V 2008

POLYMORPHISMS OF GENES OF RENNIN-ANGIOTENSINE SYSTEM
AND THEIR CORRELATION WITH PSYCHOLOGICAL MANIFESTATIONS OF BIRTH STRESS

I. M. Spivak,^{1,*} N. A. Sejliva,¹ T. Yu. Smirnova,¹ K. M. Bolotskikh,² V. V. Abramchenko,² D. L. Spivak³

¹ Institute of Cytology RAS, ² D. O. Ott Institute of Obstetrics and Gynaecology RAMS
and ³ Human Brain Institute RAS, St. Petersburg;
* e-mail: irina_spivak@hotmail.com

Study of correlation of polymorphisms of genes of the rennin-angiotensin system — insertion-deletion (I/D) polymorphism of the angiotensin-converting enzyme (ACE), and the polymorphism of angiotensinogen (AGT), consisting in substitution of T into C in the 704 position (M235T) — with various characteristics of psychological functioning and clinical characteristics in women giving birth, was conducted. The group consisted of 56 young female Ss, without chronic diseases in the anamnesis, no complication in the course of pregnancy, birth normal and timely, state of the child normal in all cases. Basing on factor analysis of 7 psychological inducers, providing integral assessment of state of the Ss in the course of late pregnancy, giving birth, and the immediately following post partum period, statistically reliable correlation between such first-rate psychological process as creativity, and polymorphism of the gene of angiotensinogen, was demonstrated, as well as difference in distribution of genotypes between the group of women giving birth, and general population. Statistically relevant correlation between presence of the deletion (D) allele of the ACE gene, and heightened level of neuroticization, reported by us earlier, was observed in this case, as well. No significant links between religiosity/spirituality, and genetic data was found. These results are in concordance with present-day views concerning the role of the rennin-angiotensin system in the providing of active adaptation to stressful conditions; they tend to provide fresh outlook upon the comparative study of input of heredity, and education, into the ontogenesis of higher psychological functions in normal humans.