

Абусева З.А., Стефанян Н.А., Хашаева Т.Х., Эседова А.Э., Мамаева С.М., Одаманова М.А., Магомедова М.А.

К вопросу об изучении генетических факторов сердечно-сосудистых заболеваний у женщин постменопаузального возраста

ГБОУ ВПО Дагестанский Государственных Медицинский Университет, кафедра акушерства и гинекологии лечебного факультета, г. Махачкала

Abusueva Z.A., Hashaeva T.H.-M., Stefanyan N.A., Mamaeva S.M., Esedova A.E., Odamanova M.A., Magomedova M.A.

To the question about the study of genetic factors of cardiovascular diseases in women of postmenopausal age

Резюме

Сердечно-сосудистая патология является одной из самых частых причин смертности женщин климактерического возраста. Помимо гормональных нарушений, сопутствующих этому периоду жизни, в настоящее время нет сомнений в наличии генетической предрасположенности к развитию сердечно-сосудистых заболеваний. В данной статье рассматривается связь между риском развития сердечно-сосудистых заболеваний и повышением уровня PAI-1 в крови, обусловленного присутствием в их генотипе –4G аллеля гена PAI-1 и генетического полиморфизма МТГФР. Исследование генетических факторов, играющих роль в развитии сердечно-сосудистых заболеваний, свидетельствуют о том, что женщины постменопаузального возраста составляют группу высокого риска по перечисленным заболеваниям и это необходимо учитывать при выборе оптимального метода лечения менопаузальных расстройств.

Ключевые слова: сердечно-сосудистые заболевания у женщин, полиморфизм генов, аллельные варианты фактора свертывания с ишемической болезнью сердца

Summary

Cardiovascular disease is one of the most frequent reasons of death among the women of menopausal age. In addition to the hormonal disorders, which is accompanying this period of life, there is no doubt in presence of genetic predisposition to the development of cardiovascular diseases. The connection between the risk of the development of cardiovascular diseases and increased levels of PAI-1 in the blood, due to the presence of the 4G allele of PAI-1 and genetic polymorphism of MTHFR in genotype, was examined in this article. The study of genetic factors, which play a role in the development of cardiovascular diseases, indicates, that women of postmenopausal age are at the high risk of the listed diseases, and this should be considered during the selecting the optimal method of treatment of menopausal disorders.

Key words: cardiovascular disease in women, genetic polymorphism, allelic variants of coagulation factors with ischemic heart disease

Введение

Сердечно-сосудистая патология является одной из самых частых причин смертности женщин климактерического возраста. Помимо гормональных нарушений, сопутствующих этому периоду жизни, в настоящее время нет сомнений в наличии генетической предрасположенности к развитию сердечно-сосудистых заболеваний.

Особенно большое значение уделяется аллельным вариантам факторов свертывания крови - ингибитору активатора плазминогена 1-го типа (PAI-1) и ферменту 5,10-метилентетрагидрофолат-редуктаза (МТГФР) [20,

21]. PAI-1 играет важную роль в регуляции фибринолитической активности. С повышением его уровня в крови связаны различные заболевания - гипертензия беременных, инфаркт миокарда, атеросклеротические поражения сосудов [3,4]. Выявлено также наличие положительной корреляции между носительством аллеля 4G и риском инфаркта миокарда в разных возрастных группах [7-9]. В то же время отмечено, что концентрация в крови ростовых факторов, гормонов, наличие сопутствующих патологий и курение могут влиять на результаты исследований. Нет однозначного мнения в отношении роли

4G/5G-полиморфизма в развитии гипертонической болезни [11, 12]. В то же время у женщин с артериальной гипертензией 4G-аллель выявляется чаще, чем у здоровых. [10]

МТГФ обеспечивает превращение фолата в биологически активную форму - 5-метилтетрагидрофолат, который является важнейшим донором метильной группы в организме [17]. Нуклеотидная замена С → Т в 677-м положении гена, сопровождающаяся заменой аланина на валин в 222-м положении белка, приводит к синтезу термолabileного фермента со сниженной активностью. В ряде исследований показано, что присутствие в геноме Т-аллеля, особенно в гомозиготной форме, коррелирует с риском развития сердечно-сосудистых заболеваний, гипертензии вне и во время беременности [19]. В то же время имеется много публикаций, в которых между мутацией 677С → Т и сердечно-сосудистыми заболеваниями подобной связи не выявлено [20]

Целью данного исследования явилось определение частоты различных аллельных вариантов генов PAI-1 и МТГФ у женщин постменопаузального возраста с ишемической болезнью сердца и эссенциальной гипертонией.

Материалы и методы

Обследованы 125 женщин климактерического возраста, с длительностью постменопаузы от 3 до 18 лет. Основную группу составили 32 женщины, имеющие ишемическую болезнь сердца (ИБС) или перенесшие инфаркт миокарда (ИМ) - IA группа, а также 37 женщин, страдающих гипертонической болезнью (ГБ) - IB группа. У 47 женщин этих групп родители также имели заболевания сердечно-сосудистой системы (у 25 - инфаркты миокарда, у 43 - гипертонии). Контрольную группу составили 56 условно здоровых женщин, не страдавших ИБС и гипертонической болезнью, сопоставимые по возрасту.

Исследование генетического полиморфизма проводили с использованием метода аллельспецифической полимеразной цепной реакции (ПЦР) с последующим гидролизом ампликонов соответствующей рестриктирующей эндонуклеазой (рестриктазой).

Идентификацию аллельных вариантов проводили по наличию сайта узнавания для соответствующей рестриктирующей эндонуклеазы с помощью электрофореза в агарозном геле.

Результаты и обсуждение

Проведенные нами исследования показали, что у женщин постменопаузального периода как с ИМ в анамнезе, так и с артериальной гипертонией значительно чаще, чем в контрольной группе, встретились генотипы, содержащие 4G-аллель в гомо- или гетерозиготной форме (4G/4G или 4G/5G). У этих женщин частота 4C-аллеля также была выше, чем в группе условно здоровых женщин. Частота только гомозигот 4G/4G наиболее выражена у пациенток с эссенциальной гипертонией (табл. 1).

Выявлена также значительная и достоверная зависимость как ИМ, так и гипертонии от генетического

полиморфизма МТГФ. В обеих исследуемых группах чаще, чем в контрольной, выявлялись пациентки с гомозиготным генотипом ТТ. В этих же группах обнаружена достоверно более высокая общая частота присутствия Т-аллеля ($p < 0,01$). На-личие столь выраженной связи между полиморфизмом МТГФ и PAI-1 с сердечно-сосудистыми заболеваниями, возможно, обусловлено как тем, что в основной группе были только женщины в постменопаузе, так и более тщательным подбором женщин в контрольную группу.

Вместе с тем следует отметить, что при анализе клинического течения постменопаузы у пациенток с гипертонией наиболее выраженными мы смогли отметить проявления нейровегетативного симптомокомплекса и депрессивных симптомов. У женщин с ИБС и ИМ преобладали метаболические нарушения.

Мы проанализировали, имеется ли ассоциация метаболического синдрома с полиморфизмом гена PAI-1. Полученные данные совпали с результатами эпидемиологических исследований, в которых выявлена связь уровня PAI-1 в плазме крови с метаболическими нарушениями. В частности, ряд исследований свидетельствует о связи повышения уровня PAI-1 с наличием метаболического синдрома [1]. Источниками PAI-1 в условиях инсулинорезистентности может быть жировая ткань. Частота аллеля 4G гена PAI-1 у женщин с метаболическими нарушениями составила 73,7%. Из этого числа 16 (29%) женщин были гомозиготными носителями, имеющими 4G-аллель, 27 — гетерозиготными (4G/5G) и 12 — гомозиготными носителями 5G/5G (табл. 2). Следует отметить также, что у 3 из 16 пациенток (4G/4G) в анамнезе был ИМ, у 3 — ИБС, 6 являются гипертониками.

Как видно из таблицы, нарушения углеводного обмена проявлялись увеличением уровня иммунореактивного инсулина (ИРИ) и величиной индекса Кетле. Нарушения липидного спектра крови характеризовались увеличением содержания общего холестерина (ХС) и дислипидемией, в частности повышением уровня триглицеридов (ТГ), липопротеинов низкой плотности (ЛПНП), а также снижением содержания липопротеинов высокой плотности (ЛПВП). Более выраженные метаболические нарушения имели место у женщин, носительниц 4G- аллеля в гомозиготной форме: так, ИРИ составил 15,6 мкЕД/мл, ЛПНП — 5,4 ммоль/л, ЛПВП — 0,6 ммоль/л.

Заключение

Таким образом, у женщин в постменопаузальном периоде имеется четко выраженная связь между риском развития сердечно-сосудистых заболеваний и повышением уровня PAI-1 в крови, обусловленного присутствием в их генотипе 4C-аллеля гена PAI-1 и генетического полиморфизма МТГФ. Полученные данные подтверждают, что, помимо дефицита эстрогенов, в развитии сердечно-сосудистых заболеваний у женщин в постменопаузе играют роль и генетические факторы.

Выбор метода лечения менопаузальных расстройств должен основываться на принципах доказательной медицины с учетом выявления анамнестических данных о

Таблица 1. Частота генотипов аллелей PAI-1 и МТГФР у женщин с сердечно-сосудистыми заболеваниями

Генотип PAI-1	Контрольная группа (n = 56)		ИБС и ИМ (n = 32)		Гипертензия (n = 37)	
	абс.	%	абс.	%	абс.	%
4G/4G	11	19,6	6	25,5	12	32,4
4G/5G	24	42,8	25**	68,1	23	62,2
5G/5G	21	37,5	1**	6,4	2**	5,4
Аллель 4G	46	41,0	37	57,8	47	63,5*
Аллель 5G	66	59,0	27	42,2	27	36,5
Генотип МТГФР	n=56		n=32		n=37	
	абс.	%	абс.	%	абс.	%
CC	35	62,5	13	40,6	14	37,8
CT	21	37,5	14	43,8	18	48,6
TT	0	0	5**	15,6	5**	13,5
АЛЛЕЛЬ C	91	81,3	40	62,5	46	62,2
АЛЛЕЛЬ T	21	18,7	24**	37,5	28**	37,8

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

Таблица 2. Частота полиморфизма гена ингибитора активатора клеточного плазминогена 1-го типа (PAI-1) у женщин с метаболическим синдромом в постменопаузе

Генотип аллель PAI-1	Индекс Кетле, кг/мг	ИРИ, мкЕД/мл	ХС общий, ммоль/л	ТГ, ммоль/л	ЛПВП, ммоль/л	ЛПНП, ммоль/л
4G/4G (n = 16)	28,31±0,56	15,61±0,63	5,8 ±0,04	2,43±0,69	0,6±0,12	5,4±0,4
4G/5G (n = 27)	28,36±0,36	10,78±0,36	4,5±0,12	3,81±0,02	0,9±0,04	4,3±0,23
5G/5G (n = 12)	25,4±0,27	8,9±0,01	3,86±0,1	0,86±0,12	0,9±0,03	1,53±0,9

семейной предрасположенности к сердечно-сосудистым заболеваниям. Кроме того, можно считать целесообразным определение МТГФР и PAI-1 у женщин в пременопаузе, имеющих в анамнезе указание на семейную предрасположенность к сердечно-сосудистым заболеваниям и строго подходить к использованию заместительной гормональной терапии. ■

Абусева З.А., доктор медицинских наук, доцент,
Стефанян Н.А., кандидат медицинских наук, Хамаева

Т.Х.-М., доктор медицинских наук, профессор, Мамаева С. М., кандидат медицинских наук, Эседова А.Э., доктор медицинских наук, профессор, Одаманова М.А., кандидат медицинских наук, Магомедова М.А., кандидат медицинских наук, ГБОУ ВПО Дагестанский Государственный Медицинский Университет, кафедра акушерства и гинекологии лечебного факультета, г. Махачкала. Автор, ответственный за переписку - Мамаева Салидат Магдиевна, Россия, г.Махачкала, ул. Буганова 17. Телефон: 89604209900. E-mail:mamaeva.salidat@mail.ru.

Литература:

1. Ведение женщин в пери- и постменопаузе: практические рекомендации/Под редакцией В.П. Сметник, Л.М. Ильиной. – М : Ярославль: ООО «ИПК Литера», 2010. – 221с.
2. Чазова И. Е., Мычка В. Б. // Метаболический синдром. — М., 2004. - С. 11-36.
3. Менопауза и возрастные особенности топографии остеопороза: вестник Российского Государственного медицинского университета – Москва, 2005. - №2 (41), с. 12-15. Абусева З.А., Стрижова Н.В., Берестовая Н.А., Коробейников А.П.
4. Cagnacci A., Cannoletta M., Palma F., et al. Menopausal symptoms and risk factors for cardiovascular disease in postmenopause // J. Climacteric 2012; 15: 157-162.
5. De Villiers TJ, Gass ML, Haines CJ, et al. Global Consensus Statement on Menopausal Hormone Therapy. Climacteric 2013; 16: 203 – 4.
6. De Villiers T.J., Pines A., Panay N., et al. Updated 2013 International Menopause Society recommendations on menopausal hormone therapy and preventive strategies for midlife health // J. Climacteric 2013; 16: 316-337.
7. Genazzani A R, Schmelter T, Schaeffers M, et al. One-year randomized study of the endometrial safety and bleeding pattern of 0.25 mg drospirenone/0.5 mg 17β-estradiol in postmenopausal women. Climacteric 2013; 16:490–498.
8. Guan L. X., Du X. Y., Wang J. X. et al. // Zhonghua Yi Xue Yi ChuanXueZaZhi. - 2004. - Vol. 21, N 2. - P. 173-

- 175
9. Hoekstra T., Geleijnse J. M., Schouten E. G., Kluijff C. I. *Thromb. Haemost.* — 2004. — Vol. 91, N 5. — P. 861—872.
 10. Liao S., Li J., Wei W., et al. Association between diabetes mellitus and breast cancer risk: a meta-analysis of the literature // *Asian Pac. J. Cancer Prev.* 2011; 12: 1061-1065.
 11. Matsui S, Yasui T, Tani A. et al. Effect of ultra-low-dose estradiol and dydrogesterone on arterial stiffness in postmenopausal women // *J. Climacteric* 2014; 17: 191-196.
 12. Panay N., Hanoda H., Arya R., et al. The 2013 British Menopause Society, Women Health Concern recommendation on hormone replacement therapy. *Menopause Int* 2013 19(2): 59-68.
 13. Pickar J.H. Emerging therapies for postmenopausal vaginal atrophy // *Maturitas* 2013; 75: 3-6.
 14. Position Statement Management of symptomatic vulvovaginal atrophy: 2013 position statement of the North American Menopause Society // *J. Menopause* 2013; 20 (9): 888-902
 15. Rees M., Peres-Lopez F.R., Ceasu I., et al. EMAS clinical guide: low-dose vaginal estrogen for postmenopausal vaginal atrophy // *Maturitas* 2012; 73: 171- 174.
 16. Santen P.J., Allred D.C., Androin S.P., et al. Postmenopausal hormone therapy : an Endocrine Society Scientific Statement // *J. Clin. Endocrinol. Metab.* 2010; 95 (Suppl. 1): 1-66
 17. Sturdee D.W., Pines A., Archer D.F., Baber D.F. Updated IMS recommendations on postmenopausal hormone therapy and preventive strategies for midlife health // *J. Climacteric* 2011; 14: 302-320.
 18. The North American Menopause Society. The 2012 hormone therapy position statement of The North American Menopause Society. *Menopause* 2012;19:257- 271.
 19. Archer DF, SchmelterTh, Schaeffers M, et al. A randomized, double-blind, placebo-controlled study of the lowest effective dose of drospirenone