

УДК 616.12-008.1:618.176-055.2:551.5

Генетические факторы в развитии сердечно-сосудистых заболеваний у женщин в менопаузе



**Абусуева З.А.,
Хашаева Т.Х.,
Абусуева Б.А.,
Стефанян Н.А.,
Мамаева С.М.,
Тетакаева А.М.,
Манышева К.Б.**

ФГБОУ ВО «Дагестанский государственный медицинский университет» Минздрава России, Махачкала

Цель: определение частоты различных аллельных вариантов генов ингибитора активатора плазминогена типа 1 (PAI-1) и метилентетрагидрофолатредуктазы (МТГФР) у женщин постменопаузального возраста с ишемической болезнью сердца (ИБС) и артериальной гипертензией (АГ).

Материалы и методы. Обследованы 125 женщин климактерического возраста с длительностью постменопаузы от 3 до 18 лет. Основную группу составили 32 женщины, больные ИБС, и 37 с АГ. Контрольную группу составили 56 условно здоровых женщин. Исследование генетического полиморфизма проводили с использованием метода аллельспецифической полимеразной цепной реакции с последующим гидролизом ампликонов соответствующей рестриктивирующей эндонуклеазой.

Результаты. 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 4С-аллеля гена PAI-1 и генетического полиморфизма МТГФР. У женщин с климактерическим синдромом среди генетических причин снижения фибринолитической активности и склонности к тромбообразованию выступает повышение концентрации PAI-1, которое ассоциируется с риском развития инфаркта миокарда, сахарного диабета 1 типа. Процесс регуляции фибринолиза тесно связан с концентрацией в крови гомоцистеина. Одной из причин умеренной гипергомоцистеинемии является мутация С677Т в гене МТГФР. У женщин основной группы аллели 4G в гене PAI-1 и Т-аллели в гене МТГФР выявляются чаще (38%), чем в контрольной группе (19%). У женщин с метаболическим синдромом частота «дефектного» аллеля 4G в гене PAI-1 высокая, причем 29% женщин имели гомозиготный генотип – 4G/4G.

Заключение. Помимо дефицита эстрогенов в развитии сердечно-сосудистых заболеваний у женщин в постменопаузе играют роль и генетические факторы.

Для цитирования: Абусуева ЗА, Хашаева ТХ, Абусуева БА, Стефанян НА, Мамаева СМ, Тетакаева АМ, Манышева КБ. Генетические факторы в развитии сердечно-сосудистых заболеваний у женщин в менопаузе. Экологическая медицина. 2018;1(1):5-10

Для корреспонденции: Абусуева Зухра Абусуевна, доктор медицинских наук, профессор кафедры акушерства и гинекологии лечебного факультета ФГБОУ ВО «Дагестанский Государственный Медицинский Университет» Минздрава России, 367000, Махачкала, E-mail: zuhraabusueva@mai.ru

Genetic factors in development of cardiovascular diseases in women in menopause

**Abusueva Z.A.,
Khashaeva T.H.,
Abusueva B.A.,
Stefanian O.N.,
Mamaev S.M.,
Tetakaeva A.M.,
Manysheva K.B.**

Dagestan State Medical University, Russia, Makhachkala

Objective. To determine the frequency of different allelic variants of the plasminogen activator inhibitor type 1 (PAI-1) and methylene tetrahydrofolate reductase (MTHFR) among postmenopausal women with coronary heart disease (CHD) and arterial hypertension (AH).

Materials and methods. There were examined 125 women of menopausal age with postmenopause duration from 3 to 18 years. The main group consisted of 32 women with CHD and 37 with hypertension. The control group consisted of 56 conditionally healthy women. The study of genetic polymorphism was performed using the method of allele-specific polymerase chain reaction, followed by hydrolysis of amplicons with an appropriate restriction endonuclease.

Results. This is a clear link between the risk of cardiovascular disease and an increase in the level of PAI-1 in the blood among postmenopausal women, due to the presence of the 4C allele of the PAI-1 gene and the genetic polymorphism of MTHFR in their genotype. Increasing of the concentration of PAI-1 is among the genetic causes of reduced fibrinolytic activity and tendency to thrombosis in women with menopausal syndrome, which is associated with the risk of myocardial infarction, diabetes mellitus type 1. The regulation of fibrinolysis is closely related to the concentration of homocysteine in the blood. One of the reasons for moderate hyperhomocysteinemia is the C677T mutation in the MTHFR gene. In women of the main group, 4G alleles in the PAI-1 gene and T alleles in the MTHFR gene are detected more often (38%) than in the control group (19%). In women with metabolic syndrome, the frequency of the "defective" 4G allele in the PAI-1 gene is high, with 29% of women having a homozygous genotype - 4G / 4G.

Conclusion. In addition to estrogen deficiency, genetic factors also play a role in the development of cardiovascular diseases in postmenopausal women.

For citation: Abusueva ZA, Khashaeva TH, Abusueva BA, Stefanian ON, Mamaev CM, Tetakaeva AM, Manysheva KB. Genetic factors in development of cardiovascular diseases in women in menopause. *Ecological medicine*. 2018;1(1):5-10

For correspondence: Zukhra A. Abusueva, DM, professor, Dagestan State Medical University, Russia, Machachkala, 367000. E-mail: zuhraabusueva@mai.ru

Keywords:

postmenopause, gene polymorphism, plasminogen activator inhibitor, methylenetetrahydrofolate reductase, cardiovascular complications

Сердечно-сосудистые болезни являются самыми частыми причинами 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 сердечнососудистых заболеваний и повышением уровня ингибитора активатора плазминогена типа 1 (PAI-1) в крови, обусловленного присутствием в их генотипе 4G аллеля гена PAI-1 и полиморфизма гена 5,10-метилентетра-гидрофолатредуктазы (МТГФР) [20, 21].

Исследование генетических факторов, играющих роль в развитии сердечно-сосудистых заболеваний, свидетельствует о том, что женщины постменопаузального возраста составляют группу высокого риска по перечисленным заболеваниям и это необходимо учитывать при выборе оптимального метода лечения менопаузальных расстройств.

PAI-1 играет важную роль в регуляции фибринолитической активности. С повышением его уровня в крови связаны различные заболевания – гипертензия беременных, ин-

фаркт 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 гипертонией 4G-аллель выявляется чаще, чем у здоровых [10].

МТГФР 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 заметной аланина на валин в 222-м положении белка, приводит к синтезу термолabile 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, гипертонии вне и во время беременности [19]. В то же время имеется много публикаций, в которых

между мутацией С677Т и сердечно-сосудистыми заболеваниями подобной связи не выявлено [20].

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

Материал 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 артериальной гипертензией (АГ) – IB группа. У 47 женщин этих групп родители также имели заболевания сердечно-сосудистой системы (у 25 – инфаркт миокарда, у 43 – гипертония). Контрольную группу составили 56 условно здоровых женщин, не страдавших ИБС и АГ, со-

поставимых по возрасту. Исследование генетического полиморфизма проводили с использованием метода аллельспецифической полимеразной цепной реакции с последующим гидролизом ампликонов соответствующей рестриктирующей.

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 АГ значительно чаще, чем в контрольной группе, встречались 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 АГ (табл. 1).

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

Генотип и аллель	Контрольная группа (n = 56)		Ишемическая болезнь сердца (n = 32)		Артериальная гипертония (n = 37)	
	абс.	%	абс.	%	абс.	%
Генотип PAI-1 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*
5G	66	59,0	27	42,2	27	36,5
Генотип МТГФР 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
T	21	18,7	24	37,5**	28	37,8**

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

Выявлена также значительная и достоверная зависимость как ИМ, так и АГ от генетического полиморфизма МТГФР. В обеих исследуемых группах чаще, чем в контрольной, выявлялись пациентки с гомозиготным генотипом TT. В этих же группах обнаружена достоверно более высокая общая частота присутствия T-аллеля ($p < 0,01$). Наличие столь выраженной связи между полиморфизмом МТГФР 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, у 6 — АГ.

Таблица 2. Частота полиморфизма гена ингибитора активатора клеточного плазминогена типа 1 у женщин с метаболическим синдромом в постменопаузе

Генотип и аллель	Индекс Кетле, кг/мг	Иммунореактивный инсулин, мкЕД/мл	Общий холестерин, ммоль/л	Триглицериды, ммоль/л	Лipoproteины высокой плотности, ммоль/л	Лipoproteины низкой плотности, 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

Как видно из таблицы, нарушения углеводного обмена проявлялись увеличением уровня иммунореактивного инсулина и величиной индекса Кетле. Нарушения липидного спектра крови характеризовались увеличением содержания общего холестерина и дислипидемией, в частности повышением уровня триглицеридов, липопротеинов низкой плотности, а также снижением содержания липопротеинов высокой плотности. Более выраженные метаболические нарушения имели место у женщин - носительниц 4G-аллеля в гомозиготной форме: так, иммунореактивный инсулин составил 15,6 мкЕД/мл, липопротеины низкой плотности — 5,4 ммоль/л, липопротеины высокой плотности — 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, обусловленным присутствием в их генотипе 4C-аллеля гена PAI-1 и генетического полиморфизма МТГФР. 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 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 се-

мейную предрасположенность к сердечно-сосудистым заболеваниям, и строго подходить к использованию заместительной гормональной терапии. Для решения вопроса о методе лечения менопаузальных расстройств необходимо знание состояния системы гемостаза. Наши исследования показали, что у женщин с климактерическим синдромом имеются значительные нарушения адгезивно-коагуляционных свойств тромбоцитов, которые играют большую роль в развитии сосудистой патологии у пожилых людей. Помимо гиперкоагуляции, у женщин в постменопаузе снижаются фибринолитические свойства крови, связанные с развитием атеросклероза и тромботических сосудистых заболеваний.

Среди генетических причин снижения фибринолитической активности и склонности к тромбообразованию отмечается повышение концентрации PAI-1, которое ассоциируется с риском инфаркта миокарда, сахарного диабета 1 типа. Процесс регуляции фибринолиза тесно связан с концентрацией в крови гомоцистеина — продукта деметилированного метионина и транссульфурирования. Нас интересовал вопрос частоты генетически обусловленных нарушений в системе гемостаза. Одной из причин умеренной гипергомоцистеинемии может быть мутация 677(C→T) в гене МТГФР.

При исследовании частоты полиморфных аллелей генов PAI-1 и МТГФР у женщин с сердечно-сосудистыми заболеваниями и варикозной болезнью мы увидели, что у всех этих женщин была значительно выше частота аллелей 4G в гене PAI-1 и T-аллели в гене МТГФР, чем в контрольной группе. Эти исследования еще раз показали, что нарушения в системе гемо-

стаза тесно связаны с нарушениями в сердечно-сосудистой системе, при тромботических заболеваниях и развитие их нередко, может быть генетически детерминировано. Это необходимо учитывать и проводить исследования на выявление генетических факторов у женщин в менопаузе, особенно при наличии отягощенного семейного анамнеза. Кроме того, мы смогли убедиться, что имеется ассоциация метаболического синдрома с полиморфизмом гена PAI-1. У женщин с метаболическим синдромом была высокой частота «дефектного» аллеля 4G, причем 29% женщин имели гомозиготный генотип – 4G/4G. Кроме того, у женщин постменопаузального возраста отмечается значительная адгезивно - агрегационная активность тромбоцитов и их агрегационная способность. Это является показателем риска внутрисосудистого свертывания и тромбообразования.

Эти данные позволяют говорить, что нарушения в гомеостатических системах носят не только внутренний, но и межсистемный характер. Увеличивающаяся с возрастом частота сердечно-сосудистых заболеваний связана как с системой гемостаза, так и с состоянием липидного обмена. Проведенные исследования липидного профиля у женщин в постменопаузе показали определенную закономерность. Гиперхолестеринемия, гипертриглицеридемия, а также снижение липопротеидов высокой плотности наиболее выражено у женщин старших возрастных групп, особенно после 60 лет, так же, как и коэффициент атерогенности. Особенно неблагоприятным фактом при этом является сочетание снижения ЛПВП и высокие

уровни триглицеридов, что значительно повышает риск инфаркта миокарда. Важно также и то, что эти нарушения липидного спектра тем более выражены, чем тяжелее степень тяжести климактерического синдрома. Данные литературы свидетельствуют, что большая роль в состоянии углеводного обмена принадлежит липидам. Межсистемные нарушения гомеостаза подтверждаются нашими исследованиями углеводного обмена у женщин с климактерическим синдромом. Так, повышение концентрации уровня глюкозы и показателя инсулинорезистентности были повышены у женщин с климактерическим синдромом и коррелировали также с возрастом, длительностью постменопаузы и степенью тяжести климактерического синдрома. Как известно, инсулинорезистентность ведет к развитию атерогенных нарушений в эндотелии сосудов с развитием гипертензии и снижению эластичности сосудов.

Информация о финансировании и конфликте интересов

Авторы декларируют отсутствие явных и потенциальных конфликтов интересов, связанных с публикацией настоящей статьи.

Данное исследование проведено на личные средства членов авторского коллектива.

Участие авторов: концепция и дизайн исследования — З.А. Абусуева, Т.Х. Хашаева; сбор и обработка материалов — С.М. Мамаева, А.М. Тетакаева; анализ полученных данных, написание текста — Б.А. Абусуева, Н.А. Стефанян; редактирование текста — К.Б. Манышева.

Литература / References

1. Сметник ВП, Ильиной ЛМ. Ведение женщин в пери- и постменопаузе: практические рекомендации. Клиническая Медицина. Москва, Ярославль: ИПК Литера, 2010. 221 с. [Smetnik VP, Ilinoj LM. Vedenie zhenshhin v peri- i postmenopauze: prakticheskie rekomendacii. Klinicheskaya Medicina. Moskva, Yaroslavl: IPK Litera, 2010. 221 s. (In Russ.)].
2. Чазова ИЕ, Мычка ВБ. Метаболический синдром. М., 2004. 11-36 с. [Chazova IE, Mychka VB. Metabolicheskij sindrom. Moskva, 2004. S. 11-36 (In Russ.)].
3. Cagnacci A, Cannoletta M, Palma F, et al. Menopausal symptoms and risk factors for cardiovascular disease in postmenopause. *J. Climacteric*. 2012;15:157-162.
4. De Villiers TJ, Gass ML, Haines CJ, et al. Global Consensus Statement on Menopausal Hormone Therapy. *Climacteric*. 2013;16:203-204.
5. De Villiers TJ, 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.
6. Genazzani AR, Schmelter T, Schaefer M, et al. One-year randomized study of the endometrial safety and bleeding pattern of 0.25 mg drospirenone/0.5 mg 17 β -estradiol in postmenopausal women. *Climacteric*. 2013;16:490-498.
7. Guan LX, Du XY, Wang JX, Wang RL, Wu ZL, Jiang H. [Relationship between the 4G/5G polymorphism of the plasminogen activator inhibitor-1 gene and the pathogenesis of pregnancy-induced hypertension syndrome]. *Zhonghua Yi Xue Yi Chuan Xue Za Zhi*. 2004;21(2):173-5 [in Chinese].

8. Hoekstra T, Geleijnse JM, Schouten EG, Kluff C. Plasminogen activator inhibitor-type 1: its plasma determinants and relation with cardiovascular risk. *Thromb Haemost.* 2004;91(5):861-872.
9. 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.
10. 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.
11. Panay N, Hamoda H, Arya R, et al. The 2013 British Menopause Society, Women Health Concern recommendation on hormone replacement therapy. *MenopauseInt.* 2013 19(2): 59-68.
12. Pickar JH. Emerging therapies for postmenopausal vaginal atrophy. *Maturitas.* 2013;75:3-6.
13. Position Statement Management of symptomatic vulvovaginal atrophy: 2013 position statement of the North American Menopause Society. *J. Menopause.* 2013;20(9):888-902.
14. Rees M, Peres-Lopez FR, Ceasu I, et al. EMAS clinical guide: low-dose vaginal estrogen for postmenopausal vaginal atrophy. *Maturitas.* 2012;73:171-174.
15. Santen PJ, Allred DC, Androin SP, et al. Postmenopausal hormone therapy: an Endocrine Society Scientific Statement. *J. Clin. Endocrinol.Metab.* 2010;95(Suppl.1):1-66
16. Sturdee DW, Pines A, Archer DF, Baber DF. Updated IMS recommendations on postmenopausal hormone therapy and preventive strategies for mid-life health. *J. Climacteric.* 2011;14:302-320.
17. The North American Menopause Society. The 2012 hormone therapy position statement of: The North American Menopause Society. *Menopause.* 2012;19:257-271.
18. Archer DF, Schmelter T, Schaeffers M, Gerlinger C, Gude K. A randomized, double-blind, placebo-controlled study of the lowest effective dose of drospirenone with 17 β -estradiol for moderate to severe vasomotor symptoms in postmenopausal women. *Menopause.* 2014;21(3):227-235.

Сведения об авторах:

Абусуева Зухра Абусуевна – доктор медицинских наук, профессор кафедры акушерства и гинекологии лечебного факультета, ФГБОУ ВО «Дагестанский Государственный Медицинский Университет» МЗ РФ;

Хашаева Тамара Хаджимурадовна – доктор медицинских наук, профессор кафедры акушерства и гинекологии лечебного факультета ФГБОУ ВО «Дагестанский Государственный Медицинский Университет» МЗ РФ;

Абусуева Бурлият Абусуева – кандидат медицинских наук, доцент, заведующая кафедрой нервных болезней, медицинской генетики и нейрохирургии ФГБОУ ВО «Дагестанский Государственный Медицинский Университет» МЗ РФ;

Стефанян Нателла Амлетовна – кандидат медицинских наук, кафедры акушерства и гинекологии лечебного факультета ФГБОУ ВО «Дагестанский Государственный Медицинский Университет» МЗ РФ;

Мамаева Салидат Магдиевна – аспирант ФГБОУ ВО «Дагестанский Государственный Медицинский Университет» МЗ РФ;

Тетакаева Аида Мусаевна – аспирант ФГБОУ ВО «Дагестанский Государственный Медицинский Университет» МЗ РФ;

Манышева Ксения Борисовна – ассистент кафедры нервных болезней, медицинской генетики и нейрохирургии ФГБОУ ВО «Дагестанский Государственный Медицинский Университет» МЗ РФ.