

МЕЖГЕННЫЕ ВЗАИМОДЕЙСТВИЯ В ФОРМИРОВАНИИ У ЖЕНЩИН БЕЗБОЛЕВОЙ ИШЕМИИ МИОКАРДА

М. Хабибулина, кандидат медицинских наук
Уральский государственный медицинский университет,
Екатеринбург
E-mail: mmk@edc.nexcom.ru

Перспективным методом в выявлении риска развития сердечно-сосудистых заболеваний и прогнозировании их исходов является исследование в разной степени выраженного генетического компонента указанной патологии.

Ключевые слова: полиморфизм генов, эстрогенодефицит, безболевая ишемия миокарда.

В последние годы опубликованы многочисленные данные о роли наследственности как фактора, определяющего уровень АД и частоту сердечно-сосудистых заболеваний (ССЗ). Для выявления наследственности как фактора риска определяют полиморфизм одиночных нуклеотидов, расположенных внутри или вблизи генов с потенциально наибольшим вкладом в развитие ССЗ – генов-кандидатов. Одно из наиболее перспективных и востребованных молекулярно-генетических исследований – изучение развития ССЗ на уровне одиночных нуклеотидов. Наиболее изучены, хотя и вызывают оживленные дискуссии, гены ренин-ангиотензин-альдостероновой системы (РААС), а также ген синтазы оксида азота (NO-синтазы – NOS). У молодых женщин с эстрогенодефицитом представляют также интерес варианты полиморфизма генов рецепторов эстрогена-1 в развитии ССЗ.

Ранее было обнаружено, что полиморфизм некоторых генов (существование в популяции нескольких вариантов, или аллелей, одного и того же гена) ассоциируется с предрасположенностью или устойчивостью к ряду ССЗ. Исследование таких генов-кандидатов представляет собой перспективный подход к выявлению риска развития ССЗ и прогнозированию их исходов. Разница более чем в 10 лет между мужчинами и женщинами в клинических проявлениях ССЗ в возрасте до 50 лет объясняется кардиопротективным действием эстрогенов. Последние осуществляют свои функции, связываясь со специфическими мембранными или внутриклеточными эстрогеновыми рецепторами.

Эндогенные эстрогены оказывают ингибирующее действие на РААС, снижая экспрессию мРНК ангиотензин-превращающего фермента (АПФ), блокируют индукцию онкогенов ангиотензином II, что препятствует гипертрофии миокарда [1]. Эстрогены могут прямо регулировать уровень оксида азота (через ядерный элемент SP1, который увеличивает транскрипцию NO-синтазы) или опосредованно блокировать активность промотора фактора некроза опухоли- α , что увеличивает продолжительность его присутствия в крови и активность NO-синтазы [2]. Можно предположить, что полиморфизм не только гена эстрогеновых рецепторов, но и генов АПФ, ангиотензина II и NO-синтазы способен иметь разные последствия. Существует доказательная база

взаимосвязи полиморфных вариантов с риском, прогнозом и течением ССЗ, однако имеющиеся данные противоречивы: немало исследований, в которых как подтверждаются подобные закономерности, так и не обнаруживается такая взаимосвязь.

Есть стратегии определения взаимосвязи потенциальных генов-предикторов и патологии: 1) наличие взаимосвязи между тяжестью заболевания и вариантами последовательностей в генах-кандидатах; 2) картирование генома, позволяющее определить гены, модифицирующие ССЗ [3].

В отечественных и зарубежных публикациях представлены данные о различной выраженности симптомов патологии сердечно-сосудистой системы у пациенток в постменопаузальном периоде и их взаимосвязи с наследственной предрасположенностью [2]. Однако мы не нашли сведений о влиянии полиморфизма генов на развитие безболевого ишемии миокарда (ББИМ) у женщин с эстрогенодефицитом в доклимактерическом периоде, приводящего к серьезным осложнениям в последующие периоды «гормональной» жизни – менопаузе и постменопаузе.

Целью исследования был анализ межгенных взаимодействий в формировании ББИМ у пациенток с гипоестрогемией с артериальной гипертензией (АГ) в позднем фертильном периоде.

В исследование были включены 179 женщин с дефицитом эстрадиола в сыворотке крови с АГ в позднем фертильном периоде (средний возраст – $38,0 \pm 6,5$ года). Все обследованные были славянской этнической принадлежности, без родственных связей между собой. Пациенток включали в исследование после получения добровольного согласия на участие в нем.

Критерии исключения: вторичный характер АГ, клинические проявления хронической сердечной недостаточности, сахарный диабет, метаболический синдром, заболевания щитовидной железы, патология почек и почечных артерий, пороки сердца, указание в анамнезе на инсульт, клинические проявления климактерического синдрома, проведение заместительной гормональной терапии (ЗГТ), прием оральных гормональных контрацептивов, миома матки в анамнезе, поликистоз яичников, бесплодие, овариэктомия, заболевания молочных желез, гемодинамически значимый стеноз общей сонной артерии и ее ветвей, патологическая извитость сонной и внутренней сонной артерий.

Всем больным проводилось стандартное обследование, включавшее физикальный осмотр, суточное мониторирование АД и ЭКГ, эхокардиографию; стандартное лабораторное обследование, в том числе молекулярно-генетическое исследование полиморфных вариантов генов АПФ, ангиотензиногена *AGT 704 T>C*, рецептора 1-го типа ангиотензина II – *AGTR1 1166 A>C*, *MTHFR 677 C>T*, эндотелиальной синтазы оксида азота *NOS3-786 T>C*, эстрогеновых рецепторов *ESR1-397C>T*. Для генотипирования образцы ДНК получали из клеток буккального эпителия, затем проводили полимеразную цепную реакцию в режиме реального времени с использованием комплектов реагентов и протоколов фирмы НПО «ДНК-Технология» (Россия). Детекцию и интерпретацию результатов исследования выполняли с программным обеспечением прибора ДТ-96 производства НПО «ДНК-Технология». Статистическую обработку полученных данных проводили с использованием программы MatLab, Statistica 6.0.

В результате типирования по аллельным вариантам генов было установлено, что у обследованных реже встречался

полиморфизм в гене эндотелиальной синтазы оксида азота *NOS3* – 41,9%. Следует отметить, что гетеро- и гомозиготный генотипы по указанным полиморфизмам встречались с одинаковой частотой (по 50% каждый). Варианты исследуемых полиморфизмов представлены в таблице.

Полиморфизм гена *NOS3* участвует в синтезе NO эндотелием и, следовательно, в регуляции сосудистого тонуса, кровотока и АД. NO имеет значение и в патогенезе ИБС, так как угнетает пролиферацию гладких мышечных клеток, оказывает протективный эффект в отношении агрегации тромбоцитов, ингибирует адгезию лейкоцитов к эндотелию. Все это позволяет предположить наличие связи полиморфизма данного гена с развитием АГ, ишемии миокарда. В немногих работах, посвященных «полоспецифичному» эффекту полиморфизма данного гена, обнаружено, что гомозиготные варианты гена NO-синтазы оказывают влияние на диастолическое АД, вносят вклад в риск развития ССЗ в целом, а также АГ и ИБС в частности, причем более высокий – у женщин [4, 5].

Распространенным оказался полиморфизм 677C>T гена *MTHFR*. Причем 2/3 из них имели гетерозиготный генотип и 1/3 – гомозиготный. Т-аллель ассоциирован с развитием ИБС, склероза коронарных сосудов, АГ и варикозным расширением вен [6].

Носительство термолабильного Т-аллеля довольно широко распространено у представителей европейской расы (30%). Реже всего он встречается у африканцев (7%), причем среди них ни разу не отмечено ТТ-генотипа, в то время как среди европейцев носители ТТ-генотипа встречаются достаточно часто. Изменение С677Т в структуре гена *MTHFR* ассоциировано с различными заболеваниями, для которых характерен широкий спектр клинических симптомов, – сердечно-сосудистыми, умственным и физическим отставанием в развитии, депрессиями и др. Важно, что у носителей генотипа ТТ в 3 раза повышен риск ССЗ: высокий уровень гомоцистеина увеличивает вероятность атеросклероза и тромбоза. Накапливаясь в организме, он повреждает внутреннюю стенку артерий, что приводит к разрывам эндотелия. На поврежденную поверхность осаждаются холестерин и кальций, вследствие чего просвет сосуда сужается, а иногда закупоривается, развивается ишемия.

Нами в результате типирования по аллельным вариантам генов установлено, что полиморфизм гена рецептора 1-го типа ангиотензина II *AGTR1* встречался у каждой 2-й пациентки (53,6%). Гетеро- и гомозиготный генотипы по указанному полиморфизмам встречались соответственно в 58,3 и 41,7% случаев.

В литературе результаты по исследованию полиморфизма гена рецептора ангиотензина II 1-го типа *AGTR1* весьма противоречивы. В большинстве работ [7, 8] отмечено влияние этого полиморфизма на развитие гипертрофии миокарда левого желудочка (ГМЛЖ). Показано, что достоверно большие масса миокарда ЛЖ и толщина межжелудочковой перегородки бывает при генотипе СС АТ II P1. В ряде работ это не подтверждено. Частота развития инфаркта миокарда (ИМ) оказалась достоверно выше при генотипах DD гена *АПФ* и СС гена *АТ II P1*. Показан большой риск раннего развития ИБС у лиц с сочетанием этих генотипов. Подтверждена ассоциация ИМ с генотипом СС *AGTR1* в европейской популяции.

Анализ более 140 независимых исследований (участвовали около 50 тыс. пациентов) позволил выявить [9], что на-

личие варианта DD гена *АПФ* ассоциируется с повышенным риском развития ССЗ. Наличие гомозигот (генотип DD) соответствует повышению риска развития ИБС в 1,2 раза в среднем по 30 исследованиям, ИМ – в 1,3 раза. Исследование с участием больных ИБС позволило установить связи аллеля D и генотипа DD гена *АПФ* с предрасположенностью к ИМ и летальному исходу, а аллеля I и генотипов ID и II – с благоприятным течением заболевания. При остром коронарном синдроме (ОКС) у лиц с генотипом DD интервал между 1-м ангинозным приступом и развитием ИМ был меньше, чем у носителей генотипов ID и II гена *АПФ* [10].

В нескольких работах установлена связь между эффективностью терапии ингибиторами АПФ с генотипом гена *АПФ*. Так, показано [11], что терапия периндоприлом у больных с разными генотипами гена АПФ влияла на параметры центральной гемодинамики. У больных с генотипами ID и II через 1 мес терапии отмечалась тенденция к улучшению систолической и диастолической функций ЛЖ (без достоверных различий). Лучший эффект препарата был в группе с генотипом DD. Уже через 1 мес терапии наблюдались выраженные уменьшение полости ЛЖ по сравнению с исходными значениями, улучшение сократительной его функции, фракции выброса, диастолической функции ЛЖ.

Нами у 147 (82,1%) обследованных выявлен полиморфизм -397C>T в гене *ESR1*; у 58 (39,5%) женщин был гомозиготный генотип. Важно отметить, что в группе с генотипом СС толщина интимы медиа была достоверно больше, чем в группе с генотипом СТ. Известно, что эстрогены оказывают прямое и опосредованное действие на кардиомиоциты. Нами была изучена взаимосвязь между полиморфизмом гена *ESR1* у лиц с ГМЛЖ. У носителей генотипа СС на 23% чаще развивалась гипертрофия межжелудочковой перегородки и на 32% – ГМЛЖ, чем у гетерозиготных носителей.

Наши данные согласуются с результатами скандинавских ученых, которые исследовали полиморфизм гена эстрогеновых рецепторов. Ими было доказано влияние носительства генотипа СС у женщин молодого и среднего возраста на тол-

Частота генотипов по полиморфным вариантам генов у обследованных; n (%)

Ген/генотип	Встречаемость
APF: I>D	123 (68,7)
DD	33 (28,6)
ID	90 (71,4)
AGT 704 T>C	87 (48,6)
704 TC	60 (68,9)
704 CC	27 (31,1)
AGTR1 1166 A>C	96 (53,6)
1166 AC	56 (58,3)
1166 CC	40 (41,7)
NOS3-786 T>C	80 (44,6)
-786 CC	40 (50)
-786 TC	40 (50)
ESR1-397C>T	147 (82,1)
-397CC	58 (39,5)
-397CT	89 (60,5)
MTHFR: 677 C>T	144 (80,4)
677 TT	48 (33,4)
677 CT	96 (66,6)
Сочетанные формы	87 (48,6)

щину интимы коронарных артерий. В ходе исследования аутопсийного материала коронарных сосудов более чем у 150 женщин от 15 до 49 лет оказалось, что в группе с генотипом СС толщина интимы достоверно больше, чем в группах с генотипами ТТ и СТ, независимо от возраста и индекса массы тела (ИМТ) [12].

В Роттердамском исследовании (более 6000 женщин) выявлена ассоциация генотипа СС с повышенным риском развития ИМ, у мужчин такой закономерности не обнаружено.

Английскими учеными изучена взаимосвязь между полиморфизмом гена *ESR1* у лиц с ГМЛЖ. У носителей генотипа СС достоверно чаще развивались гипертрофия межжелудочковой перегородки и ГМЛЖ, чем у гетерозиготных носителей [13].

Одной из задач ГМЛЖ при АГ является компенсация возрастающей нагрузки на миокард в фазу как систолы, так и диастолы сердечного цикла. Снижение релаксационных свойств гипертрофированного миокарда влечет за собой повышение миокардиального напряжения стенки в диастолу, что снижает адекватность перфузии миокарда кровью, особенно субэндокардиальных слоев. Лимитирование коронарной перфузии, увеличение потребления миокардом кислорода, разреженность капиллярной сети, имеющейся при ГМЛЖ в сочетании со снижением устойчивости кардиомиоцитов к гипоксии и глубинными молекулярными процессами в миокарде при наличии эстрогенодефицита, могут явиться патофизиологической основой механизма ишемии миокарда у обследуемых нами пациенток.

В другой работе сравнивали генотипы эстрогеновых рецепторов у 130 больных с ишемическим инсультом. При генотипе СС отмечены более ранние инсульты (средний возраст — 53 года), чем при других генотипах. Эта связь не зависела от дислипидемии, АГ, диабета, ИМТ [14].

Как показало популяционное исследование (Нидерланды), полиморфизм гена эстрогеновых рецепторов (*ESR1*) вдвое увеличивает риск ИМ и ИБС у женщин.

Влияние полиморфизма генов эстрогеновых рецепторов на развитие ССЗ важно также для дальнейшей тактики ведения молодых пациенток с эстрогенодефицитом, назначения ЗГТ. Данные литературы, касающиеся ЗГТ для первичной и вторичной профилактики при ССЗ, противоречивы. Предполагается, что ответ на терапию эстрогенами опосредован генетическими причинами. Разные типы рецептора эстрогена обуславливают разный эффект эстрогенов на клетки-мишени и, соответственно, разный эффект ЗГТ [15].

Генетическое исследование может сыграть большую роль в профилактике прогрессирования ССЗ и их осложнений, в оценке перспектив лечения. Генетические предикторы развития ССЗ являются важным фактором изучения риска развития ССЗ. Неоднозначные результаты проведенных исследований свидетельствуют о важности дальнейшего изучения данной проблемы.

Молекулярно-генетическое тестирование женщин показало, что практически все они являются носителями одного или нескольких полиморфизмов (мутаций) в генах, имеют наследственную предрасположенность к ССЗ. По данным многочисленных исследований полиморфных маркеров, ассоциированных с риском развития ССЗ, вклад

различных полиморфных вариантов в патологический процесс появления ББИМ неравноценен и неоднозначен. Известно, что в основе наследственной предрасположенности к мультифакторным заболеваниям лежит специфическая комбинация аллелей нескольких генов, влияющих на развитие заболевания или модифицирующих клинические проявления болезни. В нашем исследовании у всех пациенток с гипеоэстрогемией с АГ в позднем фертильном периоде с ББИМ (по данным холтеровского мониторирования ЭКГ) выявлены полиморфизмы генов *MTHFR* 677 ТТ, *NOS3*-786 СС, *ESR1*-397 СС, *AGTR1* 1166 СС. По-видимому, данные гены-кандидаты можно использовать в качестве маркеров риска развития ББИМ.

Литература

- Gallagher P., John P. Estrogen regulation of angiotensin-converting enzyme mRNA // *Hypertension*. – 1999; 33: 323–8.
- Терещенко С.Н. Полиморфизм генов ангиотензинпревращающего фермента, ангиотензина II, NO-синтетазы, эстрогеновых рецепторов и гендерные различия в их влиянии на развитие сердечно-сосудистой патологии // *Кардиология*. – 2009; 4: 58–62.
- Le Corvoiser P., Park H. Modifier genes and heart failure // *Minerva Cardioangiol*. – 2003; 51: 107–20.
- Zhu H., Wang X. Influence of eNOS gene on development of blood pressure and left ventricular mass // *Pharmacogenet. Genomics*. – 2005; 9: 669–75.
- Casas P. Gene polymorphisms and cardiovascular disease—A HuGE Review // *Am. J. Epidemiol.* – 2006; 10: 921–35.
- Koch W., Schrempf M., Erl A. et al. 4G/5G polymorphism and haplotypes of SERPINE 1 in atherosclerotic diseases of coronary arteries // *Thromb. Haemost.* – 2010; 103 (6): 1170–801.
- Gardemann A. Angiotensin 2 type 1 receptor A 1166C gene polymorphism // *Eur. Heart J.* – 1998; 11: 1657–65.
- Затейщиков Д.А., Минушкина Л.О. Новые исследования полиморфизма гена рецептора ангиотензина II 1-го типа и гемостаза у лиц с ИБС // *Клин. гемостазиология*. – 2003; 4: 12–7.
- Целуйко В.И. Полиморфизм гена АПФ у больных с гипертрофической кардиомиопатией // *Украинский кардиол. журн.* – 2000; 3: 37–41.
- Мелентьев И.А. Клиническое течение ИБС, постинфарктное ремоделирование, психологический статус, сроки госпитализации больных с разными генотипами гена АПФ // *Рос. кардиол. журн.* – 2006; 3: 62–9
- Терещенко С.Н., Демидова И.В. Структурно-функциональное состояние ЛЖ и эффективность иАПФ периндоприла у больных с постинфарктной СН в зависимости от гена АПФ // *Кардиология*. – 2000; 1: 34–7.
- Hentonen A. Estrogen receptor 1 genotype is related to coronary intima thickness in young to middle-aged women // *Scand. J. Clin. Lab. Invest.* – 2007; 67: 380–6.
- Figtree G., Lind L. Novel estrogen receptor α promoter polymorphism increases ventricular hypertrophic response to hypertension // *J. Steroid. Biochem. Mol. Biol.* – 2007; 2: 110–8.
- Shearman A. Association between estrogen receptor α gene variation and cardiovascular disease // *JAMA*. – 2003; 17: 2263–70.
- Herrington D. Role of estrogen receptor α in pharmacogenetics of estrogen action // *Curr. Opin. Lipidol.* – 2003; 2: 145–50.

INTERGENIC INTERACTIONS IN THE DEVELOPMENT OF SILENT MYOCARDIAL ISCHEMIA

*M. Khabibulina, Candidate of Medical Sciences
Ural State Medical University, Yekaterinburg*

A study of a differently marked genetic component of the above-mentioned disease is a promising method in identifying a risk for cardiovascular diseases and in predicting their outcomes.

Key words: gene polymorphisms, estrogen deficiency, silent myocardial ischemia.