

УДК 61:575:616.127-055.2

М.М. Хабибулина, А.Н. Дмитриев, М.Ю. Якушева, Н.Н. Федорова**ОЦЕНКА МАРКЕРОВ НАСЛЕДСТВЕННОЙ
ПРЕДРАСПОЛОЖЕННОСТИ К БЕЗБОЛЕВОЙ ИШЕМИИ
МИОКАРДА У ЖЕНЩИН С ЭСТРОГЕНОДЕФИЦИТОМ**

*Уральский государственный медицинский университет
Институт иммунологии и физиологии
Свердловская областная клиническая больница № 1
г. Екатеринбург, Российская Федерация*

Аннотация. Сердечно-сосудистая патология является клинически гетерогенной, с выраженным в различной степени генетическим компонентом, который обуславливает предрасположенность или устойчивость пациента к развитию многих ССЗ. Перспективным методом в выявлении риска и в прогнозировании исходов ССЗ является исследование генов-кандидатов, а также дерматоглифика. Целью исследования явилось изучение взаимосвязи между развитием эпизодов ББИМ и полиморфизмом генов и дерматоглифов 56 молодых женщин с эстрогенодефицитом в позднем фертильном периоде с АГ. Всем было выполнено молекулярно-генетическое тестирование аллельного полиморфизма генов ангиотензиногена AGT, метилентетрагидрофолатредуктазы MTHFR, эндотелиальной синтетазы оксида азота NOS, эстрогеновых рецепторов ESR1. Выявлена ассоциация между генотипом MTHFR 677 TT, «морфогенотипом ББИМ» с высоким риском развития безболевого ишемии миокарда.

Ключевые слова: полиморфизм генов, морфогенотип, эстрогенодефицит, безболевая ишемия миокарда (ББИМ).

M.M. Khabibulina, A.N. Dmitriev, M. Yu. Yakusheva, N.N. Fedorova**ASSESSMENT OF MARKERS HEREDITARY PREDISPOSITION TO SILENT
MYOCARDIAL ISCHEMIA IN WOMEN WITH ESTROGEN DEFICINCY**

*Ural State Medical University
Institute of Immunology and physiology of UB RAS
Sverdlovsk regional clinical hospital № 1
Yekaterinburg, Russian Federation*

Abstract. Cardiovascular pathology is clinically heterogeneous pathology with genetic component that causes a predisposition or resistance to development of many cardiovascular diseases. A perspective method to identify risk and predictive outcomes of cardiovascular disease is the investigation of candidate genes, which is known as the dermatoglyphics. The aim of the study was to investigate interrelation between the development of silent myocardial ischemia episodes and polymorphisms of genes and dermatoglyphs in 56 young women with estrogen deficiency late fertile period with hypertension. All molecular genetic testing of allelic polymorphism of angiotensinogen AGT was performed, the methylenetetrahydrofolate MTHFR, endothelial nitric oxide synthase NOS, estrogen receptor ESR1. The association between the genotype of MTHFR 677 TT, and «morfofenotipom silent myocardial ischemia» is a high risk of silent myocardial ischemia.

Keywords: gene polymorphism, morfofenotip, estrogen deficiency, silent myocardial ischemia (SMI).

Введение

Сердечно-сосудистая патология является клинически гетерогенной, с выраженным в различной степени генетическим компонентом, который обуславливает предрасположенность или устойчивость пациента к развитию многих ССЗ. Перспективным методом в выявлении риска и в прогнозировании исходов сердечно-сосудистых заболеваний является исследование параметров дерматоглифической картины, их возможная взаимосвязь с генами-кандидатами. По данным литературы, нам не встретились сведения о влиянии полиморфизма генов на развитие безболевого ишемии миокарда у женщин с эстрогенодефицитом в доклимактерическом периоде, приводящим к серьезным осложнениям в последующие периоды «гормональной» жизни — менопаузе и постменопаузе.

В рассматриваемом контексте проблемы несомненный интерес представляют публикации о различной выраженности симптомов патологии сердечно-сосудистой системы и их взаимосвязь с наследственной предрасположенностью [1].

В настоящее время достигнуты определенные успехи в изучении ремоделирования сердца и сосудов, доказана взаимосвязь с наличием эстрогенодефицита у молодых женщин в различные периоды ее «гормональной» жизни при АГ, ИБС [2]. Однако мы не встретили данных о влиянии дерматоглифических показателей (и их возможных взаимосвязей с генами-кандидатами) на развитие безболевого ишемии миокарда у молодых женщин с эстрогенодефицитом в доклимактерическом периоде — вероятной основы серьезных осложнений в последующие периоды «гормональной» жизни — менопаузе и постменопаузе. Исследование полиморфизма генов, дерматоглифической картины пациента представляет собой перспективный подход к выявлению риска и прогнозированию исходов ССЗ.

Разница более чем в 10 лет между мужчинами и женщинами в клинических проявлениях ССЗ в возрасте до 50 лет объясняется кардиопротективным действием эстрогенов. Эстрогены осуществляют свои функции, связываясь со специфическими мембранными или внутриклеточными эстрогеновыми рецепторами. Эндогенные эстрогены оказывают ингибирующее действие на РААС, снижая экспрессию

мРНК АПФ, блокируют индукцию онкогенов ангиотензином II и так препятствуют гипертрофии миокарда [3]. Эстрогены могут прямо регулировать уровень оксида азота (через ядерный элемент SP1, который увеличивает транскрипцию NO-синтетазы) или опосредованно блокировать активность промотора α -фактора некроза опухолей, что увеличивает продолжительность его присутствия в крови и активность NO-синтетазы [4].

Можно предположить, что полиморфизм не только гена эстрогеновых рецепторов, но и генов АПФ, MTHFR 677TT, ангиотензина II и NO-синтетазы может иметь разные последствия. Существует доказательная база взаимосвязи полиморфных вариантов с риском, прогнозом и течением ССЗ. Тем не менее, имеющиеся данные противоречивы. Большое количество исследований как подтверждают подобные закономерности, так и не обнаруживают взаимосвязи.

Отсутствуют данные о взаимосвязи заболеваний сердца и полиморфизма генов-кандидатов, дерматоглифической картины у молодых женщин с эстрогенодефицитом в позднем фертильном периоде. В отечественной и зарубежной литературе мы не встретили данных о влиянии полиморфизма генов, дерматоглифических показателей на развитие безболевого ишемии миокарда у женщин с эстрогенодефицитом в доклимактерическом периоде, приводящим к серьезным осложнениям.

На сегодняшний день в научной литературе не описаны точные критерии индивидуальной предрасположенности к развитию ББИМ, особенно в молодом возрасте. Мы считаем, что поиск маркеров индивидуальной предрасположенности должен соответствовать следующим условиям:

- достаточно простая, экономичная методика тестирования, не требующая для своей реализации дорогостоящего оборудования и высококвалифицированного персонала;

- процедура обследования должна быть, по возможности, неинвазивна и необременительна для пациента.

Наиболее отвечающим вышеназванным условиям является дерматоглифический анализ.

Дерматоглифика занимается изучением признаков папиллярных узоров на ладонной поверхности кистей и пальцев рук. Гребневая кожа имеет преимущества перед многими

анатомическими признаками, так как, во-первых, может быть выражена качественными и количественными способами, во-вторых, содержит в себе одновременно несколько признаков, каждый из которых может иметь диагностическое значение, и, в-третьих, широко доступна для исследования [5].

Основные элементы гребневой кожи формируются на ранних этапах внутриутробного развития, начиная с 4-й недели, из того же самого эмбрионального зачатка, что и нервная система. Сформировавшись к 13-й неделе внутриутробного развития, узоры гребневой кожи остаются неизменными в течение всей жизни человека. Формирование кожных узоров генетически детерминировано и находится под полигенным контролем. На папиллярный узор оказывают влияние устойчивость генных локусов, X-хромосом, а также экзогенные факторы, воздействующие на организм в процессе морфогенеза дактилоскопического рисунка. Нарушение обменных процессов, связанных с мутацией отдельных генов на ранних этапах закладки плода, формирования и дифференциации органов, отражается и на особенностях кожного узора.

На сегодняшний день считаются доказанными коррелятивные связи между индивидуальными графическими элементами кожного рисунка и особенностями хромосомного набора индивидуума [6]. Изучается возможность использования дерматоглифических признаков для диагностики адаптации индивидуумов к тем или иным условиям их существования в социуме [7].

Диагностика заболеваний по кожным узорам основана на нахождении у данного пациента признаков дерматоглифики, наиболее часто встречающихся у страдающих данной патологией людей. Результаты анализа дерматоглифических признаков используются отечественными и зарубежными исследователями для изучения дерматоглифических особенностей более 100 заболеваний [7]. Известные способы прогнозирования развития сложны и дорогостоящи.

Цель исследования — установление маркеров индивидуальной предрасположенности и предвестников ББИМ у молодых женщин с эстрогенодефицитом с целью предупреждения развития осложнений в последующие пе-

риоды жизни женщины — период менопаузы и постменопаузы.

За счет диагностики на догоспитальном этапе развития безболевого ишемии миокарда возможно разработать рекомендации, направленные на повышение качества обследования пациенток в позднем фертильном периоде, усовершенствовать методику диагностики, лечения и динамического наблюдения.

Материал и методы исследования

В исследование были включены 56 пациенток с дефицитом эстрадиола в сыворотке крови (среднее значение уровня эстрадиола — $0,24 \pm 0,03$ пкг/мл) в позднем фертильном периоде (средний возраст — $38 \pm 3,4$ лет): 28 женщин с эстрогенодефицитом с ББИМ с полиморфизмом гена MTHFR 677TT и 28 женщин — без ББИМ без полиморфизма гена

Все обследованные лица были женского пола, славянской этнической принадлежности, не родственные между собой. Пациенток включали в исследование после получения добровольного согласия на участие в исследовании.

Критерии исключения: возраст старше 42 лет, клинические проявления ИБС, ХСН, дислипидемия, сахарный диабет, метаболический синдром, заболевания щитовидной железы, реноваскулярная патология, пороки сердца, указание в анамнезе на инсульт, клинические проявления климактерического синдрома; женщины, получавшие заместительную гормональную терапию, оральные гормональные контрацептивы, имеющие в анамнезе миому матки, поликистоз яичников, бесплодие, овариэктомию, заболевания молочных желез, гемодинамически значимые стенозы ОСА и ее ветвей, с патологической извитостью сонной артерии.

Всем больным проводилось стандартное обследование, включавшее физикальный осмотр, стандартное лабораторное обследование, в том числе молекулярно-генетическое исследование полиморфных вариантов генов ангиотензиногена AGT 704 T > C, MTHFR 677 C > T, эндотелиальной синтетазы оксида азота NOS3-786 T > C, эстрогеновых рецепторов ESR1-397 C > 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). Детекция и интерпретация результатов исследования осуществлялась программным обеспечением прибора ДТ-96 производства НПО «ДНК-Технология».

Исследование дерматоглифических пальцевых и ладонных отпечатков осуществлялось аппаратно-программным комплексом, разработанным специалистами ЗАО «Папиллон» (г. Миасс, Россия). Ладонные и пальцевые отпечатки фиксировались дактилоскопическим сканером «ДС-16», после чего изображения автоматически передавались в компьютер для расшифровки с помощью специальной программы. Анализ дерматоглифической картины обследованных проведен на базе ИИФ УрО РАН.

Кодирование количественных признаков (гребневой счет, величина углов) осуществлялось в автоматическом режиме, а качественных (типы рисунков, линий) — оператором, с помощью специальной системы шаблонов [8]. Расшифровка дерматоглифических признаков проведена согласно Международной дерматоглифической классификации [9], согласно которой оценивался 61 дерматоглифический параметр, отражающий пальцевые (гребневой счет и тип узора на каждом пальце) и ладонные узоры (ладонный гребневой счет, наличие и расположение ладонных и осевых трирадиусов, направление главных ладонных линий А, В, С и D, величину угла atd, характер рисунков на тенаре и гипотенаре и в межпальцевых полях), т.е. практически все элементы, описываемые в медицинской дерматоглифике, за исключением различных авторских индексов, являющихся, как правило, производными основных дерматоглифических параметров.

Выбранные для исследования дерматоглифические признаки включали: 21 количественный признак — пальцевой и ладонный гребневой счет и величину угла atd; 40 качественных признаков, характеризующих пальцевые и ладонные узоры и являющихся кодируемыми. При оценке ладонной картины дерматоглифов учитывали тип расположения ладонных линий по классификации М.И. Вильямовской [10].

Всем пациенткам проводилось СМАД, ЭхоКГ по стандартной методике. С целью выявления безболевой ишемии миокарда в исследуемых клинических группах было проведено мониторирование ЭКГ по Холтеру в амбулаторных условиях в течение 24 часов на фоне пол-

ной отмены препаратов с использованием кардиомониторного комплекса «Кардиотехника» (ИНКАРТ-4000, Санкт-Петербург). Запись проводилась в модифицированных биполярных отведениях. Анализ мониторной записи проходил на системе Инкарт-4000. Безболевая ишемия миокарда определялась в соответствии с дневниковыми записями об отсутствии болевого синдрома. За ишемию миокарда принимали горизонтальную или косонисходящую депрессию сегмента ST на 1 мм и более на расстоянии 0,08 от точки J или медленное косовосходящее снижение сегмента ST со снижением точки J на 2 мм и продолжительностью более 1 минуты. Определялось: общее количество эпизодов безболевой ишемии миокарда в течение суток; общая продолжительность эпизодов безболевой ишемии (мин.); ЧСС пороговая (ударов в мин.); ЧСС максимальная (ударов в мин.); суммарная величина смещения сегмента ST (мм).

Статистическую обработку полученных данных проводили с использованием программы MatLab, Statistika 6.0.

Результаты

Для выявления маркеров индивидуальной предрасположенности к развитию ББИМ были решены следующие задачи: выявлена взаимосвязь отдельных значений дерматоглифических показателей и полиморфизма гена MFNER 677 у женщин с ББИМ с эстрогенодефицитом; установлены особенности дерматоглифической картины у женщин с эстрогенодефицитом с эпизодами ББИМ с полиморфизмом гена MFNER 677 и без ББИМ; сравнены особенности дерматоглифической картины женщин с ББИМ и без нее для выделения возможных маркеров ББИМ.

Для изучения маркеров индивидуальной предрасположенности к развитию с ББИМ и выявления предикторной значимости эстрогенодефицита и полиморфизма гена MFNER 677 у молодых женщин с АГ, что особенно важно для ранней диагностики ББИМ и своевременного начала профилактических мероприятий, было обследовано 28 женщин с ББИМ с полиморфизмом гена MFNER 677 с эстрогенодефицитом и 28 женщин без ББИМ без полиморфизма данного гена. Изучены корреляционные связи эстрогенодефицита и ББИМ и полиморфизма гена, установлена совокупность элементов дерматоглифической картины,

Таблица 1

Дерматоглифические маркеры индивидуальной предрасположенности к ББИМ

№	Наименование признака	Значение признака
1	Гребневой счет на 3-м пальце правой руки (ПР)	Более 14
2	Гребневой счет на 4-м пальце ПР	Более 18
3	Гребневой счет на 5-м пальце ПР	Более 16
4	Общий гребневой счет на всех пальцах ПР	Более 75
5	Гребневой счет на 2-м пальце левой руки (ЛР)	Более 16
6	Гребневой счет на 5-м пальце ЛР	Более 13
7	Общий гребневой счет на всех пальцах ЛР	Более 82
8	Ладонный гребневой счет ЛР	Более 145
9	Суммарный гребневой счет на всех пальцах обеих рук	Более 145
10	Наличие рисунка в зоне между 3-м и 4-м пальцами ЛР	Петля с полнительным трирадиусом

характерная для женщин с ББИМ. Изучен характер корреляционных отношений каждого элемента дерматоглифической картины с эстрогенодефицитом, полиморфизмом гена и ББИМ. Результаты исследования показали, что дерматоглифическая картина у женщин с ББИМ характеризуется наличием однотипной совокупности элементов, которые тесно коррелируют с полиморфизмом гена MFHER 677 ТТ, эстрогенодефицитом, АГ.

Проведенный поиск типичных для пациенток с ББИМ элементов дерматоглифической картины и последующий анализ корреляционных отношений каждого элемента с ББИМ, полиморфизмом гена MFHER 677 ТТ позволил верифицировать значимость каждого из 61 исследованного элемента и характерной для пациентов с ББИМ совокупности, которая была обозначена термином «морфогенотип ББИМ», а также установить высокую его значимость (чувствительность — 100%, специфичность — 87,9%) как маркера предрасположенности к ББИМ и показать существующие различия в дерматоглифической картине женщин с эстрогенодефицитом. Изучение взаи-

мосвязи дерматоглифических показателей, полиморфизма гена MFHER 677 и составляющих ББИМ позволило выделить дерматоглифические критерии индивидуальной предрасположенности к развитию ББИМ.

Таким образом, результаты исследования, проведенного с учетом отсутствия в отечественной и зарубежной литературе сведений о наличии приемлемых в повседневной практике маркеров предрасположенности и предикторов дерматоглифических показателей, позволяют выделить характерную для ББИМ совокупность элементов дерматоглифической картины — «морфогенотипа ББИМ». Использование дерматоглифики при массовых профилактических осмотрах практически здоровых людей позволит своевременно сформировать группу риска по развитию ББИМ и начать профилактические мероприятия, а мониторинг дерматоглифических элементов у данной категории пациентов позволит объективно судить об эффективности мер профилактики и выносить обоснованное решение о времени начала превентивной терапии, согласующееся с принципами доказательной медицины.

ЛИТЕРАТУРА:

1. Терещенко, С. Н. Полиморфизм генов ангиотензинпревращающего фермента, ангиотензина II, NO-синтазы, эстрогеновых рецепторов и гендерные различия в их влиянии на развитие сердечно-сосудистой патологии / С. Н. Терещенко. — Кардиология. — 2009. — № 4. — С. 58—62.

2. Хабибулина, М. М. Кардиоваскулярный риск при эстрогенодефиците в доклимактерических периодах / М. М. Хабибулина. — Екатеринбург, 2014. — 193 с.
3. Gallagher, P. Estrogen regulation of angiotensin-converting enzyme mRNA / P. Gallagher, P. John // Hypertension. — 1999. — N. 33. — P. 323—328.
4. Le Corvoiser, P. Modifier genes and heart failure / P. le Corvoiser, H. Park // Minerva Cardioangiol. — 2003. — N. 51. — P. 107—120.
5. Гусева, И. С. Дерматоглифика как конституциональный маркер при мультифокальной патологии / С. И. Гусева, Т. Т. Сорокина // Вопросы антропологии. — 1998. — № 89. — С. 99—111.
6. Kahn, H. S. Fingerprint Ridge-Count Difference between Adjacent Fingertips (dR45) Predicts Upper-Body Tissue Distribution-Evidens for Early Gestational Programing / H. S. Kahn, R. Ravindranath, R. Valdes // American Journal of Epidemiology. — Vol. 153. — N. 4. — P. 338—344.
7. Чистикин, А. Н. Изменчивость структур кожного рельефа и реактивность организма: автореферат дис. ... д-ра мед. наук / А. Н. Чистикин. — М., 1997. — 31 с.
8. Якушева, М. Ю. Гигиенические проблемы медико-биологической профилактики профессиональных и экологически обусловленных заболеваний: дис. ... д-ра мед. наук / М. Ю. Якушева. — СПб., 2000. — 267 с.
9. Penrose, L. S. Memorandum on dermatoglyphic nomenclature / L. S. Penrose // Birth defects: Orig. Article Series. — 1968. — Vol. 4. — P. 1—13.
10. Вильямовская, М. И. Значение пальмоскопии для судебно-медицинской и криминалистической практики / М. И. Вильямовская // Судебно-медицинская экспертиза. — 1961. — № 1. — С. 48—53.

УДК 614.2

С.А. Шардин, В.Г. Лунев

ЛОГИСТИЧЕСКИЕ И БИОЛОГИСТИЧЕСКИЕ АСПЕКТЫ ГЕНИТОЛОГИИ – НОВОЙ ОБЛАСТИ КЛИНИЧЕСКОЙ МЕДИЦИНЫ

*Уральский государственный медицинский университет
г. Екатеринбург, Российская Федерация*

Аннотация. Представлены результаты анализа связей и различий между правилами логистики и биологистики, а также оценка их вклада в генитологию — новую область клинической медицины. Установлено, что с принципами логистики и биологистики ассоциируются закономерности деятельности организма человека. Последний рассматривается как сложнейшая биологистическая система с гендерными различиями. На некоторые правила логистики и биологистики можно экстраполировать главные положения генитологии, согласно которым в организме все функционирует в соответствии с законом «прямых и обратных связей» («feed back»).

Ключевые слова: генитология, логистика, биологистика, информационные потоки, «feed back».

S. A. Shardin, V. G. Lunyov
**LOGISTICS AND BIOLOGISTICS ASPECTS OF GENITOLOGY –
NEW FIELD OF CLINICAL MEDICINE**

*Ural State Medical University
Yekaterinburg, Russian Federation*

Abstract. We presented the results of the analysis of the links and differences between the rules of logistics and biologistics, as well as an assessment of their contribution to genitology — a new field of clinical medicine. We established that principles of logistics and biologistics associated patterns of activity