

Гинзбург Е.Б.¹, Соснова Е.А.², Тумбинская Л.В.³

ГЕНЕТИЧЕСКИЕ МАРКЕРЫ МЕТАБОЛИЧЕСКИХ НАРУШЕНИЙ ПОСЛЕ РАДИКАЛЬНЫХ ОПЕРАЦИЙ НА МАТКЕ И ПРИДАТКАХ

¹ГБУЗ КО «Калужская областная клиническая больница», 248007, г. Калуга, Россия;

²ФГАОУ ВО «Первый Московский государственный медицинский университет им. И.М. Сеченова» Минздрава России (Сеченовский университет), Клиника акушерства и гинекологии им. В.Ф. Снегирёва, 119991, г. Москва, Россия;

³Клиника инновационных технологий, 355042, г. Ставрополь, Россия

Для корреспонденции: Соснова Елена Алексеевна, д-р мед. наук, проф., кафедра акушерства и гинекологии № 1 ФГАОУ ВО «Первый Московский государственный медицинский университет им. И.М. Сеченова» Минздрава России (Сеченовский университет), e-mail: sosnova-elena@inbox.ru

У 38 прооперированных пациенток с доброкачественными заболеваниями матки, представленными изолированными формами в виде гиперплазии эндометрия, миомы матки и аденомиоза, а также их сочетанием, проведена клиническая оценка количественных показателей нарушения жирового обмена, таких как среднее значение индекса массы тела (ИМТ) до лечения, через 3, 6 и 12 мес после хирургического вмешательства, а также изменения уровня артериального давления (АД). Клинико-лабораторный анализ и анализ генетических маркеров позволил выявить аллели высокого риска развития артериальной гипертензии, а также нарушения жирового обмена и формирования метаболического синдрома (МС), сделать заключение, что выявленные кандидатные аллели позволяют прогнозировать изменения ИМТ, АД и сформировать группы риска, провести профилактические мероприятия с целью предотвращения формирования таких осложнений, как сахарный диабет, инфаркт миокарда и инсульт у пациенток с избыточной массой тела, перенёвших оперативное вмешательство.

Цель работы — выявить прогностически значимые генетические маркеры развития артериальной гипертензии, нарушения жирового обмена, МС после субтотальной гистерэктомии.

Материал и методы. Проведено обследование 38 пациенток после субтотальной гистерэктомии с двухсторонней аднексэктомией или без неё. В течение 12 мес после операции в динамике прослежены изменения ИМТ и систолического АД. У всех пациенток в исследуемых группах проводилось исследование полиморфизма следующих генов: с.388Т>С и с.526 С>Т в гене ApoE, с.2306-109-2306-108insA288 в гене ACE, с.176Т>С в гене IGBT3. Материалом для исследования полиморфизмов служили образцы ДНК, полученные методом фенольно-хлороформной экстракции из 10 мл цельной венозной крови. Анализ однонуклеотидных полиморфизмов генов (SNP) проводили методом минисеквенирования с последующим масс-спектрометрическим фракционированием олигонуклеотидных зондов при помощи времяпролетной (MALDI-TOF) масс-спектрометрии.

Результаты. Установлены специфические аллели генов ACE и ApoE, характерные для высокого риска развития артериальной гипертензии, а также прогностически значимые кандидатные аллели развития МС, вероятности возникновения нарушения жирового обмена.

Ключевые слова: аднексэктомия; индекс массы тела (ИМТ); аллели риска; метаболический синдром; артериальная гипертензия; нарушение жирового обмена.

Для цитирования: Гинзбург Е.Б., Соснова Е.А., Тумбинская Л.В. Генетические маркеры метаболических нарушений после радикальных операций на матке и придатках. *Архив акушерства и гинекологии им. В.Ф. Снегирёва.* 2018; 5(4): 213-221. DOI <http://dx.doi.org/10.18821/2313-8726-2018-5-4-213-221>

Ginzburg E.B.¹, Sosnova E.A.², Tumbinskaya L.V.³

GENETIC MARKERS OF METABOLIC DISORDERS AFTER RADICAL HYSTERECTOMY AND OOPHORECTOMY

¹Kaluga Regional Clinical Hospital, Kaluga, 248007, Russian Federation;

²I.M. Sechenov First Moscow State Medical University, Moscow, 119991, Russian Federation;

³Clinic of Innovative Technologies, Stavropol, 355042, Russian Federation

In 38 operated patients with benign uterine diseases, represented by such isolated forms as endometrial hyperplasia, uterine myomas and adenomyosis, as well as their combination, a clinical assessment of the quantitative indices of fat metabolism disorders, such as the average value of the body mass index (BMI) before treatment, 3, 6 and 12 months after surgery, as well as changes in blood pressure (BP). Clinical and laboratory analysis and analysis of genetic markers made it possible to identify alleles of high risk of arterial hypertension, as well as disorders of fat metabolism and the formation of metabolic syndrome (MS), to conclude that the identified candidate alleles allow predicting changes in BMI, BP and to form risk groups, to take preventive measures to prevent the formation of complications such as diabetes, myocardial infarction and stroke in overweight patients who have undergone surgery.

The aim of the work is to identify prognostically significant genetic markers for the development of arterial hypertension, disorders of fat metabolism, and MS after subtotal hysterectomy.

Material and methods. There were examined 38 patients after subtotal hysterectomy with bilateral adnexectomy or without it. Within 12 months after surgery, changes in BMI and systolic BP were observed in dynamics. The polymorphism of the following genes was studied in all patients in the studied groups: s.388T>C and p.526 C>T in the ApoE gene, pp. 306-109-2306-108insA288 in the ACE gene, p.176T>C in the IGBT3 gene. DNA samples obtained by the method of phenol-chloroform extraction from 10 ml of whole venous blood served as the material for the study of polymorphisms. Analysis of single nucleotide polymorphisms of genes (SNP) was performed by the method of minisequencing followed by mass spectrometric fractionation of oligonucleotide probes using time-of-flight (MALDI-TOF) mass spectrometry.

Results. Specific alleles of the ACE and ApoE genes, characteristic of a high risk of developing hypertension, as well as prognostically significant candidate alleles of MS development, and the likelihood of impaired fat metabolism were established.

Key words: *adnexectomy; body mass index (BMI); risk alleles; metabolic syndrome; arterial hypertension; violation of fat metabolism.*

For citation: Ginzburg E.B., Sosnova E.A., Tumbinskaya L.V. Genetic markers of metabolic disorders after radical hysterectomy and oophorectomy. *V.F. Snegirev Archives of Obstetrics and Gynecology, Russian journal*. 2018; 5(4): 213-221. (in Russ.).
DOI: <http://dx.doi.org/10.18821/2313-8726-2018-5-4-213-221>

For correspondence: Elena A. Sosnova, MD, PhD, DSci., Professor of the Department of Obstetrics and Gynecology, Medical Faculty No 1 of the I.M. Sechenov First Moscow State Medical University, Moscow, 119991, Russian Federation. E-mail: sosnova-elena@inbox.ru

Conflict of interest. The authors declare no conflict of interest.

Acknowledgment. The study had no sponsorship.

Received 24.11.2018

Accepted 16.12.2018

В последние годы большой интерес исследователей вызывает метаболический синдром (МС). Проблема ожирения в сочетании с различными метаболическими нарушениями и/или заболеваниями находится в центре внимания современных медицинских исследований. По данным ВОЗ за 2003 г., около 1,7 млрд человек на планете, то есть практически каждый четвертый житель, имеют избыточную массу тела или ожирение. За последние 10 лет частота ожирения повсеместно возросла в среднем на 75%, и во всех регионах мира прогнозируется увеличение числа тучных людей. Предполагают, что к 2025 г. ожирением будут страдать 40% мужчин и 50% женщин. Неоднородность МС как нозологии вытекает из генетических особенностей. В настоящее время многие научные публикации указывают на участие генетических факторов в развитии МС. Учёными установлено наличие 50 генов — кандидатов в гены ожирения, также определяющих предрасположенность к сахарному диабету (СД) 2-го типа, и полигенность его наследования [1].

Ген APOE (аполипопротеин E). Ген APOE человека локализован в 19-й хромосоме [2]. Аполипопротеин E состоит из 229 аминокислот и участвует в обмене холестерина, обеспечивая связывание липопротеидов с рецепторами **липопротеинов низкой плотности** (ЛПНП). Предполагают, что секретируемый астроцитами апопротеин E захватывается нейронами (при участии белка, подобного рецептору ЛПНП) и влияет на их функцию. Аполипопротеин E впервые был обнаружен в липопротеинах очень низкой плотности (ЛПОНП) и обозначался как «белок, богатый аргинином» [3]. АпоЕ входит в состав различных классов ЛП плазмы крови человека и животных. Наиболее высокое содержание его отмечается в ЛПОНП — 13% от общего содержания белка. В классе липопротеинов высокой плотности (ЛПВП) АпоЕ выявлен только в крупных фракциях с плотностью 1,098—1,137 г/мл, обозначаемых как ЛПВП1 [4]. Три аллеля гена APOE, находящегося в сегменте 19q13.2, ответственны за образование соответствующих изоформ: E2, E3 и E4. Известны 3 аллельных варианта гена апопротеина E, кодирующих изоформы этого апопротеина: апопротеин E2, апопротеин E3 и апопротеин E4. Эти изоформы различаются по аминокислотному составу и по сродству к апопротеин-В,Е-рецептору. 75% людей имеют фенотип E3/E3. У людей с

фенотипом E2/E2 высок риск тяжёлой дисбеталипопротеидемии и атеросклероза. Распространённость «атерогенного» фенотипа E2/E2 среди населения составляет 1:100, однако семейная дисбеталипопротеидемия выявляется только у 1—2% людей с таким фенотипом.

Описаны и другие атерогенные фенотипы. Например, полное отсутствие апопротеина E приводит к накоплению **липопротеина промежуточной плотности** (ЛППП) и остаточных компонентов хиломикрон и к развитию атеросклероза в молодом возрасте.

На проявления семейной гиперхолестеринемии влияют многие гены, например ген апопротеина B, ген апопротеина(a), ген липопротеидлипазы и ген апопротеина E, а также внешние факторы, такие как режим питания или курение. Риск развития заболевания зависит от множества наследственных и внешних факторов.

В результате проведённого генетического исследования полиморфных маркеров E2/E3/E4 гена ApoE установлено, что среди детей с ожирением характерные для МС дислипидемии (гипертриглицеридемия — ГТГ, пониженный холестерин ЛПВП и/или высокий холестерин ЛПНП) выявлены у большинства (85,7%) носителей аллеля T4 в гетерозиготном состоянии и практически у половины (45,1%) детей с E2/E2-вариантом генотипа гена ApoE [1].

Ген *ITGB3* локализован в длинном плече 7-й хромосомы. Мутация приводит к замене аминокислоты лейцин на пролин в 59-м положении; ген *GPIII A* представлен в основном в двух аллельных вариантах: PLA1 и PLA2. Частота аллеля PLA2 в европейской популяции составляет примерно 14% [5]. Ген *ITGB3* кодирует белок гликопротеин GPIII A, который является тромбоцитарным рецептором фибриногена. В соответствии с этим при возникновении мутаций в структуре гена *ITGB3* происходит изменение в работе рецептора фибриногена и агрегация тромбоцитов. Активно изучается ассоциация гена *ITGB3* с развитием ишемической болезни сердца и практически не рассматривается в ассоциации с артериальной гипертензией (АГ).

Группа белков-интегринов представлена гетеродимерными мембранными клеточными рецепторами, с помощью которых передаются межклеточные сигналы.

Проведён анализ изменения частоты генотипов и мутантных аллелей генов ACE и *ITGB3* у пациентов с АГ в сочетании с МС по сравнению с популяционными

данными и соответствующими показателями у пациентов с изолированной гипертензией. Подтверждено повышение частоты генотипа ID по гену ACE в обеих группах (предиктор артериальной гипертензии) [6]. В исследовании Г.И. Мяндиной и соавт. [5] показана связь аллеля С с развитием осложнений при сочетанном течении ИБС и АГ, а также необходимость назначения для достижения целевых значений артериального давления (АД) большего объема терапии за счёт применения многокомпонентного лечения и увеличения доз этих препаратов, более длительного лечения. В этом же исследовании показано прогностическое значение гена *ITGB3* в развитии нарушений липидов, поскольку возрастала частота аллеля С у больных с дислипидемиями.

В работе Э.Ф. Муслимовой [7] отражена достоверная ассоциация аллеля С с более высоким уровнем общего холестерина — ОХС ($n = 138$). В исследовании L.A. Weiss и соавт. [8] при анализе связи полиморфизмов гена *ITGB3* с показателями липидного обмена обнаружена их ассоциация с уровнем липопротеина(а) именно у женщин, но не у мужчин. Считается, что повышенный уровень холестерина в сочетании с низким порогом активации тромбоцитов является значимым фактором риска развития атеротромбоза. Следовательно, женщины, являющиеся носительницами аллеля С гена *ITGB3*, могут входить в группу риска развития сердечно-сосудистой патологии.

Анализ полиморфизма гена *ITGB3* в позиции T1565C у 9233 случайно выбранных человек, из которых 267 наблюдались в течение 25 лет у врача после перелома шейки бедра, показал, что лица, имеющие генотип C/C, имели в 2 раза выше риск перелома бедра по сравнению с лицами с генотипом T/T. При этом риск был особенно повышен у женщин в постменопаузе, у которых отношение рисков составило 2,6 после поправки на возраст наступления менопаузы и на применение заместительной гормональной терапии [9].

Таким образом, активация тромбоцитов может быть спровоцирована действием компонентов МС; одной из составляющих МС является дислипидемия, которая может активировать адгезию и агрегацию тромбоцитов, что в свою очередь может вызвать возникновение сердечно-сосудистых осложнений. С учётом понимания патогенеза МС целесообразно рассмотреть возможность течения АГ в рамках МС при наличии изменений в структуре гена *ITGB3*.

Ген ангиотензинпревращающего фермента (ACE)

Ангиотензинпревращающий фермент переводит неактивный ангиотензин I в сосудосуживающий ангиотензин II и инактивирует брадикинин до неактивных метаболитов. Полиморфизм I/D гена АПФ стал известен научному сообществу в 1990 г. Он проявляется в виде присутствия (инсерции, I) или отсутствия (делеции, D) в 16-м интроне элемента Alu размером 287 пар нуклеотидов [10], в соответствии с чем различают

гомозиготный генотип по инсерции-II, гомозиготы по делеции DD и гетерозиготный генотип ID. М.А. Dijk и соавт. в своей работе показали, что уровень АПФ у носителей генотипа DD на 60% выше, чем у лиц с генотипом II [12]. При исследовании российского населения В.С. Моисеев и соавт. выявили преобладание генотипа ID у больных с АГ, генотип DD достоверно чаще встречался только у больных с гипертрофией левого желудочка (ГЛЖ). Кроме того, распространённость аллеля D в российской популяции выше, чем в европейской [13].

Наличие аллеля D гена *ACE* является фактором риска АГ в связи выявленным повышением в 2 раза уровня АПФ у гомозигот DD, чем у гомозигот II [14]. Похожие данные получены В. Rigat и соавт., где при выборке 80 человек без АГ с генотипами II, ID, DD изучались уровни АПФ [11]. Некоторые исследователи, в частности N. Glavnik и соавт., отрицают вклад генотипа ID в формирование АГ [15]. Носительство генотипа II считается благоприятным при развитии АГ, поскольку поражение органов-мишеней у таких людей происходит с меньшей частотой [16], а аллель D может быть предиктором ранней манифестации АГ [17].

Показано, что у гомозигот DD по гену *ACE* более высокий уровень АД, а также у таких больных АГ чаще имеет кризовое течение [18]. Исследования гена ACE среди жителей Бангладеш показали более высокие уровни систолического (САД) и диастолического артериального давления (ДАД), причём более высокие показатели были выявлены у мужчин — носителей генотипа DD, самые низкие — у носителей генотипа II [20].

У лиц с генотипом DD выявлена ассоциация между высоким индексом массы миокарда левого желудочка (ИММЛЖ) и вариабельностью ночного АД по данным суточного мониторинга АД.

Большой регресс ГЛЖ у больных был отмечен при назначении ангиотензинпревращающего фермента АПФ II за счёт подавления альтернативного образования ангиотензина II [21]. F. Papp и соавт. связывают развитие заболеваний почек с генотипом DD, а O. Celik и соавт. рассматривают аллель D гена *ACE* как предиктор развития почечной ангиопатии у больных с АГ [22, 23]. Исследование генетических маркеров у детей с дилатационной кардиомиопатией выявило менее выраженное морфофункциональное течение и более выраженный ответ на лечение при наличии генотипа II, чем у больных с генотипом DD [24].

Установлена связь между полиморфизмом гена *ACE* и вероятностью развития кашля при приёме ингибиторов АПФ на примере цилазаприла. Так, при наличии в генотипе полиморфного аллеля D снижается частота возникновения побочного эффекта, что связывали с исследовавшимися в этой же работе уровнем тканевого брадикинина [25]. А применение диуретиков в терапии АГ вызывало максимальное снижение АД у больных с генотипом II, у которых в сравнении с гомозиготами DD отмечен наибольший ответ на гипотензивную терапию [16].

П.А. Сеницын и соавт. провели генетическое обследование детей с ожирением и сравнили результаты с данными детей с нормальным ИМТ. При генотипировании на I/D полиморфизм гена *ACE*, отвечающего за активность синтеза ангиотензинпревращающего фермента (АПФ) ренин-ангиотензин-альдостероновой системы (РААС), отмечено достоверное нарастание ($p < 0,05$) частоты генотипа I/D и параллельное снижение частоты генотипа I/I ($p < 0,05$) по мере увеличения степени ожирения. Кроме того, было установлено, что 57,0% обладателей неблагоприятного по развитию АГ аллеля D как в гомо-, так и в гетерозиготном состоянии имели повышенное АД [26].

J.A. Staessen связывает наличие аллеля D с дислипидемиями [18].

Таким образом, нет однозначных данных о механизмах влияния полиморфизма I/D гена *ACE* на течение АГ, в том числе на уровень АД. Некоторые авторы подтверждают связь полиморфного аллеля D с МС, другие же такую гипотезу опровергают.

Материал и методы

В исследование включили 38 пациенток с доброкачественными заболеваниями матки, представленными изолированными формами в виде гиперплазии эндометрия, миомы матки и аденомиоза, а также их сочетанием, обратившихся в Калужскую областную клиническую больницу в 2012—2014 гг. Всем пациенткам выполнены хирургические вмешательства на матке и придатках в объёме гистерэктомии с аднексэктомией или без таковой.

В зависимости от объёма оперативного вмешательства пациентки были разделены на 2 группы: 1-ю (основную) группу составили 26 пациенток, перенёвших субтотальную гистерэктомию с аднексэктомией. Во 2-ю группу (контроль) вошли 12 пациенток после субтотальной гистерэктомии без аднексэктомии. Хирургическое вмешательство выполнялось путём лапаротомии или лапароскопического доступа под эндотрахеальным наркозом.

У всех пациенток в исследуемых группах проводилось исследование полиморфизма следующих генов: с.388Т>С и с.526 С>Т в гене *ApoE*, с.2306-109-2306-108insA288 в гене *ACE*, с.176Т>С в гене *IGBT3*. Материалом для исследования полиморфизмов служили образцы ДНК, которые получены методом фенольно-хлороформной экстракции из 10 мл цельной венозной крови. Анализ однонуклеотидных полиморфизмов генов (SNP) проводили методом минисеквенирования с последующим масс-спектрометрическим фракционированием олигонуклеотидных зондов при помощи времяпролетной (MALDI-TOF) масс-спектрометрии.

Распределение генотипов по исследованным полиморфным локусам проверяли на соответствие равновесию Харди—Вайнберга (ХВБ) с помощью точного теста Фишера (Вейр Б., 1995). Рассчитывали ожидаемую гетерозиготность полиморфизма генов. Относительное отклонение ожидаемой гетерозиготности от наблюдаемой (D) рассчитывали по формуле:

$$D = (hobs - hexp) / hexp,$$

где hobs и hexp — ожидаемая и наблюдаемая гетерозиготность соответственно.

Для оценки отклонений расчётной гетерозиготности от ожидаемой пороговый уровень значимости p -value принимали равным 0,05. Различия ниже заданного уровня в индивидуальных частотах считали достоверными.

Для всех изученных генов соответствие равновесию Харди—Вайнберга не выходило за пороговый уровень различий менее 5%.

Результаты и обсуждение

Генетические особенности определяли у 38 пациенток основной ($n = 26$) и контрольной ($n = 12$) групп. У всех пациенток проведены исследования полиморфизма гена *ApoE* по 2 вариантам (388 Т>С и 526С>Т), гена *ACE* (полиморфизм I/D) и гена *ITGB3* (позиция 1565, замена Т>С). Всего проведено 152 генетических теста.

Таблица 1

Частота встречаемости генотипов и аллелей в обследованной популяции ($n = 38$)

Генотип	Частота генотипа		Частота аллелей	Соответствие равновесию Харди—Вайнберга	
	абс.	%			
ApoE, с.388Т>С	ТТ	31	81,6	Т/С: 0,91/0,09	D = 0,39
	ТС	7	18,4		
ApoE, с.526С>Т	СС	30	78,9	С/Т: 0,89/0,11	D = 0,52
	СТ	8	21,1		
ACE, с.2306-109_2306-108ins288	II	12	31,6	I/D: 0,55/0,45	D = 0,067
	ID	18	47,4		
	DD	8	21,0		
ITGB3 1565 Т>С	ТТ	24	63,2	Т/С: 0,79/0,21	D = 0,095
	ТС	12	31,6		
	СС	2	5,2		

Таблица 2

Частота встречаемости исследованных генотипов у пациенток с артериальной гипертензией и в контрольной группе

Генотип	Контрольная группа (n = 18), частота генотипа		Группа пациенток с артериальной гипертензией (n = 20), частота генотипа		
	абс.	%	абс.	%	
ApoE, с.388T>C	T/T	13	72,2	18	90,0
	T/C	5	27,8	2	10,0
	C/C	0	0,0	0	0,0
ApoE, с.526C>T	CC	16	88,9	14	70,0
	CT	2	11,1	6	30,0
	TT	0	0,0	0	0,0
ACE, с.2306-109_2306-108ins288	ins/ins	7	38,9	5	25,0
	ins/del	7	38,9	11	55,0
	del/del	4	22,2	4	20,0
ITGB3 1565 T>C	T/T	11	61,1	13	65,0
	C/T	6	33,3	6	30,0
	C/C	1	5,6	1	5,0

По результатам проведённых исследований определили генотипы пациенток основной и контрольной групп (табл. 1).

Артериальная гипертензия

В соответствии с поставленной задачей выборка пациенток была разделена на 2 группы: с проявлениями заболеваний и без таковых. В обеих группах проанализированы частоты встречаемости генотипов (табл. 2).

В группе пациенток с артериальной гипертензией (n = 20) чаще обнаруживали гетерозиготу TT по гену ApoE, с.388T>C, гетерозиготный вариант CT гена ApoE, с.526C>T (в 3 раза чаще, чем в контрольной группе, 30 и 11,1% соответственно). Гетерозиготы по инсерцион-

но-делеционной замене гена ACE встречались в группе пациенток с артериальной гипертензией чаще, чем гомозиготы по обоим вариантам, в то время как в группе контроля (n = 18) генетические варианты II и ID встречались с одинаковой частотой (38,9%). Частота генотипов TT, CT и CC гена ITGB3 в обеих группах пациенток была практически одинаковой.

При анализе аллельных вариантов изученных генов выявили следующее (табл. 3): у пациенток с артериальной гипертензией значительно реже выявляли аллельный вариант C гена ApoE (с.388 T>C). Частота встречаемости данного аллельного варианта в контрольной группе почти в 3 раза выше, чем в основной группе (14% против 5%). Аллельный вариант T гена ITGB3

Таблица 3

Частота выявления генотипов и аллельных вариантов у пациенток с артериальной гипертензией

Генотип	Пациентки с АГ, частота аллеля		Пациентки без АГ, частота аллеля		
	абс.	%	абс.	%	
ApoE, с.388T>C	Аллель Т	38	95	31	86
	Аллель С	2	5	5	14
ApoE, с.526C>T	Аллель С	34	85	34	94
	Аллель Т	6	15	2	6
ACE, с.2306-109_2306-108ins288	Аллель I	21	53	21	58
	Аллель D	19	47	15	42
ITGB3, с. 176T>C	Аллель Т	32	80	28	78
	Аллель С	8	20	8	22

1565 T>C в основной группе выявляли несколько чаще, чем в контрольной (80 и 78% соответственно).

Также у пациенток основной группы в гене *ApoE* (с.526 C>T) чаще обнаруживали аллельный вариант T (15% против 6% в контрольной группе). Нами выявлены достоверные различия ($p = 0,001$) между группами по гену *ApoE* (с.526 C>T). Данный результат позволяет предположить, что аллель T является аллелем риска в развитии артериальной гипертензии у пациенток, которым выполнена субтотальная гистерэктомия с удалением придатков. Отношение шансов OR (odds ratio) для аллеля T составило 15,8.

Наше исследование позволяет выявить аллели риска развития артериальной гипертензии у изученной группы пациенток. Это аллельный вариант C гена *ApoE* (с.388 T>C) и аллельный вариант D гена *ACE*. Однако данное предположение требует дальнейших исследований на больших группах пациенток.

Метаболический синдром

При анализе генотипов пациенток из группы с метаболическим синдромом ($n = 27$) и контрольной группы ($n = 11$) (табл. 4) обнаружена большая частота выявления генотипа TC гена *ApoE*, полиморфизма с.388T>C (22,2% по сравнению с 9,1% в контрольной группе), большая частота выявления генотипа CC гена *ApoE*, полиморфизма с.526C>T (81,5% по сравнению с 72,7% в контрольной группе). Также в основной группе в полтора раза чаще обнаруживали генотип ID гена *ACE*, с.2306-109_2306-108ins288 (51,9% против 36,4% в группе контроля), а вариант DD — в 2,5 раза реже, чем в контрольной группе (14,8% против 36,4%). Генотип TT гена *ITGB3* 1565 T>C в группе пациенток с метаболическим синдромом обнаруживали в 66,7% случаев, в контрольной группе данный вариант встречался у 54,5%

обследованных. Гетерозиготу TC в основной группе выявляли в 29,6% случаев, а гомозиготный вариант CC — в 3,7%, в контрольной группе пациенток эти показатели составили 36,4 и 9,1% соответственно.

При анализе аллельных вариантов изученных генов в обеих группах пациенток обнаружили следующее: в основной группе аллельный вариант C гена *ApoE*, с.388T>C встречался вдвое чаще, чем в контрольной группе (11,11 и 4,55% соответственно), аллельный вариант C гена *ApoE* с.526C>T также обнаруживали несколько чаще, чем в контрольной группе (91 и 86% соответственно), вариант I гена *ACE* выявляли в 59% в основной группе и только в 45% случаев в контрольной. Аллельный вариант T гена *ITGB3* 1565 T>C в основной группе выявляли несколько чаще, чем в контрольной (81 и 73% соответственно) (табл. 5).

Таким образом, полученные данные позволяют выделить кандидатные аллели риска развития MC у пациенток, которым выполнена субтотальная гистерэктомия с аднексэктомией. Это аллельный вариант C гена *ApoE*, с.388T>C, вариант C гена *ApoE* с.526C>T, вариант I гена *ACE*, вариант T гена *ITGB3* 1565 T>C. Данное предположение требует дальнейших исследований на больших группах пациенток.

Нарушения жирового обмена

При анализе генотипов пациенток с нарушениями жирового обмена ($n = 16$) и пациенток контрольной группы ($n = 22$) обнаружена большая выявляемость генотипа TC гена *ApoE*, полиморфизма с.388T>C (25,0% по сравнению с 13,6% в контрольной группе), большая частота выявления генотипа CC гена *ApoE*, полиморфизма с.526C>T (81,3% по сравнению с 77,3% в контрольной группе). В основной группе несколько чаще обнаруживали генотип ID гена *ACE*, с.2306-109_2306-

Таблица 4

Частота встречаемости исследованных генотипов у пациенток с метаболическим синдромом и в контрольной группе

Генотип	Контрольная группа ($n = 11$), частота генотипа		Группа пациенток с метаболическим синдромом ($n = 27$), частота генотипа		
	абс.	%	абс.	%	
ApoE, с.388T>C	T/T	10	90,9	21	77,8
	T/C	1	9,1	6	22,2
	C/C	0	0,0	0	0,0
ApoE, с.526C>T	CC	8	72,7	22	81,5
	CT	3	27,3	5	18,5
	TT	0	0,0	0	0,0
ACE, с.2306-109_2306-108ins288	ins/ins	3	27,3	9	33,3
	ins/del	4	36,4	14	51,9
	del/del	4	36,4	4	14,8
ITGB3 1565 T>C	T/T	6	54,5	18	66,7
	C/T	4	36,4	8	29,6
	C/C	1	9,1	1	3,7

Таблица 5

Частота выявления генотипов и аллельных вариантов у пациенток с метаболическим синдромом

Генотип	Пациентки с МС, частота аллеля		Пациентки без МС, частота аллеля	
	абс.	%	абс.	%
ApoE, с.388T>C				
Аллель Т	48	88,89	21	95,45
Аллель С	6	11,11	1	4,55
ApoE, с.526C>T				
Аллель С	49	90,74	19	86,36
Аллель Т	5	9,26	3	13,64
ACE, с.2306-109_2306-108ins288				
Аллель I	32	59,26	10	45,45
Аллель D	22	40,74	12	54,55
ITGB3, с. 176T>C				
Аллель Т	44	81,48	16	72,73
Аллель С	10	18,52	6	27,27

108ins288 (50,0% против 45,5% в группе контроля), а вариант DD — несколько реже, чем в контрольной группе (18,8% против 22,7%). Генотип ТТ гена *ITGB3* 1565 Т>С в группе пациенток с нарушениями жирового обмена обнаруживали в 68,8% случаев, в контрольной группе данный вариант встречался у 59,1% обследованных. Гетерозиготу ТС в основной группе выявляли в 18,8% случаев, а гомозиготный вариант СС — в 12,5%, тогда как в контрольной группе пациенток гетерозиготу выявляли в 2 раза чаще (в 40,9% случаев), а гомозигота по варианту С вообще не встречалась.

При анализе аллельных вариантов изученных генов обнаружили следующее: в основной группе аллельный вариант С гена *ApoE*, с.388Т>С встречался вдвое чаще, чем в контрольной группе (13 и 7% соответственно), ал-

лельный вариант С гена *ApoE*, с.526С>Т также обнаруживали несколько чаще, чем в контрольной группе (91 и 89% соответственно), вариант I гена *ACE* выявляли в 56% в основной группе и в 55% случаев в контрольной (табл. 7).

Аллельный вариант Т гена *ITGB3* 1565 Т>С в основной группе выявляли несколько реже, чем в контрольной (78 и 80% соответственно).

На основании полученных данных можно предположить, что аллель С гена *ApoE* с.388Т>С может являться аллелем риска возникновения нарушений жирового обмена у пациенток, которым выполнена субтотальная гистерэктомия с аднексэктомией. Это предположение требует дальнейших исследований на больших группах пациенток.

Таблица 6

Частота встречаемости исследованных генотипов у пациенток с нарушениями жирового обмена и в контрольной группе

Генотип		Контрольная группа (n = 22), частота генотипа		Группа пациенток с нарушениями жирового обмена (n = 16), частота генотипа	
		абс.	%	абс.	%
ApoE, с.388T>C	T/T	19	86,4	12	75,0
	T/C	3	13,6	4	25,0
	C/C	0	0,0	0	0,0
ApoE, с.526C>T	CC	17	77,3	13	81,3
	CT	5	22,7	3	18,8
	TT	0	0,0	0	0,0
ACE, с.2306-109_2306-108ins288	ins/ins	7	31,8	5	31,3
	ins/del	10	45,5	8	50,0
	del/del	5	22,7	3	18,8
ITGB3 1565 T>C	T/T	13	59,1	11	68,8
	C/T	9	40,9	3	18,8
	C/C	0	0,0	2	12,5

Таблица 7

Частота выявления генотипов и аллельных вариантов у пациенток с нарушениями жирового обмена (НЖО)

Генотип	Пациентки с НЖО (n = 16), частота аллеля		Пациентки без НЖО (n = 22), частота аллеля	
	абс.	%	абс.	%
ApoE, с.388T>C				
Аллель Т	28	87	41	93
Аллель С	4	13	3	7
ApoE, с.526C>T				
Аллель С	29	91	39	89
Аллель Т	3	9	5	11
ACE, с.2306-109_2306-108ins288				
Аллель I	18	56	24	55
Аллель D	14	44	20	45
ITGB3, с. 176T>C				
Аллель Т	25	78	35	80
Аллель С	7	22	9	20

Выводы

В ходе исследования посредством анализа полиморфизма исследуемых генов были определены прогностические аллели риска развития АГ, нарушения жирового обмена и МС. Кандидатными аллелями риска развития МС у пациенток, которым выполнена субтотальная гистерэктомия с аднексэктомией, являются аллельный вариант С гена *ApoE* с.388T>C, вариант С гена *ApoE* с.526C>T, вариант I гена *ACE*, вариант Т гена *ITGB3* 1565 T>C. На основании полученных данных можно предположить, что аллель С гена *ApoE* с.388T>C может являться аллелем риска возникновения нарушений жирового обмена у пациенток, которым выполнено данное вмешательство. Наше исследование выявило также аллели риска развития АГ у изученной группы пациенток. Это аллельный вариант С гена *ApoE* (с.388 T>C) и аллельный вариант D гена *ACE*.

Применение специфических генетических маркеров — аллелей риска позволяет прогнозировать вероятность развития АГ, нарушения жирового обмена, МС у пациенток после радикальных операций на матке и придатках. Данная методика позволяет персонализировать подход к ранней диагностике вышеуказанных состояний.

Финансирование. Исследование не имело спонсорской поддержки.

Конфликт интересов. Авторы заявляют об отсутствии конфликта интересов.

ЛИТЕРАТУРА

1. Синицын П.А., Порядина Г.И., Хмырова А.П., Петрайкина Е.Е., Пронина Л.А., Щербакова М.Ю., Ларионова В.И. Метаболический синдром у детей и подростков. Клинико-генетические параллели. *Артериальная гипертензия*. 2010; 16 (5): 479-83.
2. Perical-Vance M.A., Bebout J.L., Haynes C.A., Gaskell P.C., Yamaoka L.H., Hung W.Y. et al. Linkage studies in familial Alzheimer's disease: evidence for chromosome 19 linkage. *Am. J. Hum. Genet.* 1990; 47 (Suppl.): A194.

3. Felker T., Fainaru R., Hamilton R., Havel R. Secretion of the arginine-rich and A-I apolipoproteins by the isolated perfused rat liver. *J. Lipid Res.* 1977; 18: 465-73.
4. Rivera C.M., Grossardt B.R. et al. Increased cardiovascular mortality after early bilateral oophorectomy. *Menopause*. 2009; 16:15-23.
5. Мяндина Г.И., Зотова Т.Ю., Вареха Л.А., Касапова Е.Н. Полиморфизмы генов *ITGB3* и протромбина среди пациентов с дислипидемиями, страдающих гипертонической болезнью и ишемической болезнью сердца. *Здоровье и образование в XXI веке*. 2014; 16 (4): 56-9.
6. Зотова Т.Ю., Азова М.М., Аисса А.А., Гигани О.О., Фролов В.А. Анализ полиморфизмов генов ангиотензиновой системы (*ACE*, *AGTR1*, *AGT*) и гена *ITGB3* у пациентов с артериальной гипертензией в сочетании с метаболическим синдромом. *Бюл. эксперим. биол. и мед.* 2016; 161 (3): 308—12.
7. Муслимова Э.Ф., Реброва Т.Ю., Серебрякова В.Н., Афанасьев С.А., Трубочева И.А. Ассоциация полиморфизмов генов *ACE*, *NOS3*, *ITGB3* и *P2RY12* с уровнем общего холестерина и глюкозы у женщин трудоспособного возраста Западно-Сибирского региона. *Дальневост. мед. журн.* 2015; (2): 79-83.
8. Weiss L.A., Abney M., Parry R. et al. Variation in *ITGB3* has sex-specific associations with plasma lipoprotein(a) and whole blood serotonin levels in a population-based sample. *Hum. Genet.* 2005; 117: 81-7.
9. Tofteng C.L., Bach-Mortensen P., Bojesen S.E., Tybjaerg-Hansen A., Hyldstrup L., Nordestgaard B.G. Integrin beta-3 leu33-to-pro polymorphism and risk of hip fracture: 25 years follow-up of 9233 adults from the general population. *Pharmacogenet. Genomics*. 2007; 17: 85-91.
10. Rigat B., Hubert C., Corvol P., Soubrier F. PCR detection of the insertion/deletion polymorphism of the human Angiotensin converting enzyme gene (*DCP1*) (dipeptidylcarboxypeptidase1). *Nucleic Acid Research*. 1992; 20:1433.
11. Rigat B., Hubert C., Alhenc-Gelas F., Cambien F., Corvol P., Soubrier F. An insertion /deletion polymorphism in the angiotensin 1-converting enzyme gene accounting for half the variance of serum enzyme levels. *J. Clin. Invest.* 1990; 86 (4): 1343-6.
12. Dijk M.A., Kroon L., Kamper A.M. et al. The angiotensin-converting enzyme gene polymorphism and responses to angiotensin and bradykinin in the human forearm. *J. Cardiovasc. Pharmacol.* 2000; 35 (3): 484-90.
13. Моисеев В.С., Демуров Л.М., Кобалава Ж.Д., Чистяков Д.А., Терещенко С.Н., Кондратьев Я.Ю. и др. Полиморфизм гена ангиотензинпревращающего фермента у пациентов с гипертонической болезнью, гипертрофией левого желудочка и развитием инфаркта миокарда в молодом возрасте. *Тер. архив*. 1997; 69 (9): 18-33.
14. Bell D.M., Rutledge D.R., Pepine C.J. Association of the insertion/deletion polymorphism of the angiotensin-converting enzyme gene and angiotensin-converting enzyme inhibitor cough in patients with

- congestive heart failure. In: *Abstracts of the 19-th Congress of the European Society of Cardiology*. Stockholm; 1997: 976.
15. Glavnik N., Petrovic D. M235T polymorphism of the angiotensinogen gene and insertion/deletion polymorphism of the angiotensin-1 converting enzyme gene in essential arterial hypertension in Caucasians. *Folia Biol. (Praha)*. 2007; 53 (2): 69-70.
 16. Целуйко В.И., Бригвадзе Т.З., Мишук Н.Е., Вашихидзе З.С. Полиморфизм гена рецептора ангиотензина II 1-го типа и его влияние на эффективность терапии олмесартаном у пациентов с гипертонической болезнью. *Укр. кардиол. журн.* 2013; (4): 21-7.
 17. Kojima S., Inenaga T., Matsuoka H. et al. The association between salt sensitivity of blood pressure and some polymorphic factors. *J. Hypertens.* 1994; 12 (7): 797-801.
 18. Staessen J.A., Wang J.G., Ginocchio G., et al. The deletion/insertion polymorphism of the angiotensin converting enzyme gene and cardiovascular-renal risk. *J. Hypertens.* 1997; 15(12 Pt 2):1579-92.
 19. Sunder-Plassmann G., Kittler H., Eberle C. et al. Angiotensin converting enzyme DD genotype is associated with hypertensive crisis. *Crit. Care Med.* 2002; 30 (10): 2236-41.
 20. Morshed M., Khan H., Akhteruzzaman S. Association between angiotensin I-converting enzyme gene polymorphism and hypertension in selected individuals of the Bangladeshi population. *J. Biochem. Mol. Biol.* 2002; 35 (3): 251-4.
 21. Бабак О.Я., Кравченко Н.А. Роль ренин-ангиотензиновой системы в ремоделировании сердца и сосудов. *Укр. терапевт. журн.* 2005; (2): 89-96.
 22. Papp F., Friedman A.L., Bereczki C. et al. Renin-angiotensin gene polymorphism in children with uremia and essential hypertension. *Pediatr. Nephrol.* 2003; 18: 150-4.
 23. Celik A., Diler S.B. Assessment of genetic damage in buccal epithelium cells of painters: micronucleus, nuclear changes, and repair index. *DNA Cell Biol.* 2010; 29 (6): 277-84.
 24. Березнева Н.А., Аверьянова Н.С., Громько О.Е., Асанов А.Ю., Басаргина Е.Н., Пинелис В.Г. Полиморфизмы генов ренин-ангиотензиновой системы при дилатационной кардиомиопатии у детей. *Рос. педиатр. журн.* 2012; (3): 14-9.
 25. Takahashi T., Yamaguchi E., Furuya K. et al. The ACE gene polymorphism and cough threshold for capsaicin after cilazapril usage. *Respir. Med.* 2001; 95 (2): 130-5.
 26. Вейр Б. *Анализ генетических данных*. М.: Мир; 1995.
 27. rotonin levels in a population-based sample. *Hum. Genet.* 2005; 117: 81-7.
 28. Tofteng C.L., Bach-Mortensen P., Bojesen S.E., Tybjaerg-Hansen A., Hyldstrup L., Nordestgaard B.G. Integrin beta-3 leu33-to-pro polymorphism and risk of hip fracture: 25 years follow-up of 9233 adults from the general population. *Pharmacogenet. Genomics.* 2007; 17: 85-91.
 29. Rigat B., Hubert C., Corvol P., Soubrier F. PCR detection of the insertion/deletion polymorphism of the human Angiotensin converting enzyme gene (DCP1) (dipeptidylcarboxypeptidase1). *Nucleic Acid Research.* 1992; 20:1433.
 30. Rigat B., Hubert C., Alhenc-Gelas F., Cambien F., Corvol P., Soubrier F. An insertion /deletion polymorphism in the angiotensin I-converting enzyme gene accounting for half the variance of serum enzyme levels. *J. Clin. Invest.* 1990; 86 (4): 1343-6.
 31. Dijk M.A., Kroon I., Kamper A.M. et al. The angiotensin-converting enzyme gene polymorphism and responses to angiotensins and bradykinin in the human forearm. *J. Cardiovasc. Pharmacol.* 2000; 35 (3): 484-90.
 32. Moiseyev V.S., Demurov L.M., Kobalava Zh.D., Chistyakov D.A., Tereshchenko S.N., Kondrat'yev Ya.Yu. et al. Polymorphism of the angiotensin-converting enzyme gene in patients with hypertension, left ventricular hypertrophy and the development of myocardial infarction at a young age. *Terapevticheskiy arkhiv.* 1997; 69 (9): 18-33. (in Russian)
 33. Bell D.M., Rutledge D.R., Pepine C.J. Association of the insertion/deletion polymorphism of the angiotensin-converting enzyme gene and angiotensin-converting enzyme inhibitor cough in patients with congestive heart failure. In: *Abstracts of the 19-th Congress of the European Society of Cardiology*. Stockholm; 1997: 976.
 34. Glavnik N., Petrovic D. M235T polymorphism of the angiotensinogen gene and insertion/deletion polymorphism of the angiotensin-1 converting enzyme gene in essential arterial hypertension in Caucasians. *Folia Biol. (Praha)*. 2007; 53 (2): 69-70.
 35. Tseluyko V.I., Brigvadze T.Z., Mishchuk N.E., Vashakidze Z.S. Polymorphism of the angiotensin II type 1 receptor gene and its effect on the efficacy of olmesartan therapy in patients with hypertension. *Ukrainskiy kardiologicheskii zhurnal.* 2013; (4): 21-7. (in Russian)
 36. Kojima S., Inenaga T., Matsuoka H. et al. The association between salt sensitivity of blood pressure and some polymorphic factors. *J. Hypertens.* 1994; 12 (7): 797-801.
 37. Staessen J.A., Wang J.G., Ginocchio G., et al. The deletion/insertion polymorphism of the angiotensin converting enzyme gene and cardiovascular-renal risk. *J. Hypertens.* 1997; 15(12 Pt 2):1579-92.
 38. Sunder-Plassmann G., Kittler H., Eberle C. et al. Angiotensin converting enzyme DD genotype is associated with hypertensive crisis. *Crit. Care Med.* 2002; 30 (10): 2236-41.
 39. Morshed M., Khan H., Akhteruzzaman S. Association between angiotensin I-converting enzyme gene polymorphism and hypertension in selected individuals of the Bangladeshi population. *J. Biochem. Mol. Biol.* 2002; 35 (3): 251-4.
 40. Babak O.Ya., Kravchenko N.A. The role of the renin-angiotensin system in cardiac and vascular remodeling. *Ukrainskiy terapevticheskiy zhurnal.* 2005; (2): 89-96. (in Russian)
 41. Papp F., Friedman A.L., Bereczki C. et al. Renin-angiotensin gene polymorphism in children with uremia and essential hypertension. *Pediatr. Nephrol.* 2003; 18: 150-4.
 42. Celik A., Diler S.B. Assessment of genetic damage in buccal epithelium cells of painters: micronucleus, nuclear changes, and repair index. *DNA Cell Biol.* 2010; 29 (6): 277-84.
 43. Berznezva N.A., Aver'yanova N.S., Gromyko O.E., Asanov A.Yu., Basargina E.N., Pinelis V.G. Polymorphisms of genes of the renin-angiotensin system in children with dilated cardiomyopathy. *Rossiyskiy pediatricheskiy zhurnal.* 2012; (3): 14-9. (in Russian)
 44. Takahashi T., Yamaguchi E., Furuya K. et al. The ACE gene polymorphism and cough threshold for capsaicin after cilazapril usage. *Respir. Med.* 2001; 95 (2): 130-5.
 45. Veyr B. *Genetic data analysis [Analiz geneticheskikh dannyykh]*. Moscow: Mir; 1995. (in Russian)

REFERENCES

1. Sinitsyn P.A., Poryadina G.I., Khmyrova A.P., Petryaykina E.E., Pronina L.A., Shcherbakova M.Yu., Larionova V.I. Metabolic syndrome in children and adolescents. *Kliniko-geneticheskiye paralleli. Arterial'naya gipertenziya.* 2010; 16 (5): 479-83. (in Russian)
2. Perical-Vance M.A., Bebout J.L., Haynes C.A., Gaskell P.C., Yamaguchi L.H., Hung W.Y. et al. Linkage studies in familial Alzheimer's disease: evidence for chromosome 19 linkage. *Am. J. Hum. Genet.* 1990; 47 (Suppl.): A194.
3. Felker T., Fainaru R., Hamilton R., Havel R. Secretion of the arginine-rich and A-I apolipoproteins by the isolated perfused rat liver. *J. Lipid Res.* 1977; 18: 465-73.
4. Rivera C.M., Grossardt B.R. et al. Increased cardiovascular mortality after early bilateral oophorectomy. *Menopause.* 2009; 16:15-23.
5. Myandina G.I., Zotova T.Yu., Varekha L.A., Kasapova E.N. *Zdorov'ye i obrazovaniye v XXI veke.* 2014; 16 (4): 56-9. (in Russian)
6. Zotova T.Yu., Azova M.M., Aissa A.A., Gigani O.O., Frolov V.A. Analysis of polymorphisms of the angiotensin system genes (ACE, AGTR1, AGT) and the ITGB3 gene in patients with arterial hypertension in combination with metabolic syndrome. *Byulleten' eksperimental'noy biologii i meditsiny.* 2016; 161 (3): 308—12. (in Russian)
7. Muslimova E.F., Rebrova T.Yu., Serebryakova V.N., Afanas'yev S.A., Trubacheva I.A. Association of polymorphisms of the ACE, NOS3, ITGB3 and P2RY12 genes with the level of total cholesterol and glucose in women of working age in the West Siberian region. *Dal'nevostochnyy meditsinskiy zhurnal.* 2015; (2): 79-83. (in Russian)
8. Weiss L.A., Abney M., Parry R. et al. Variation in ITGB3 has sex-specific associations with plasma lipoprotein(a) and whole blood se-