

ID: 2013-04-1276-A-2689

Оригинальная статья

Занкина О.В., Захарова Н.Б., Никитина В.В., Иваненко И.Л., Царева О.Е., Никифорова Н.Е.

Влияние нарушения гормональной регуляции на процессы ангиогенеза у женщин в периоде репродуктивного старения

ГБОУ ВПО Саратовский ГМУ им. В.И.Разумовского Минздрава России, НИИ фундаментальной и клинической уронефрологии

Zankina O.V., Zakharova N.B., Nikitina V.V., Ivanenko I.L., Tsareva O.E., Nikiforova N.E.

Effect of hormonal regulation on the process of angiogenesis in women during reproductive aging

Saratov State Medical University n.a. V.I. Razumovsky, Scientific Research Institute of Fundamental and Clinical Urology

Резюме

В статье показано, что у женщин в периоде ранней менопаузы изменение гормонального уровня способствует усилению экспрессии VEGF, что связано с нарастанием его содержания в сыворотке крови. Авторы предполагают, что процессы, сопровождающие атрезию фолликулов и склероз яичников, становятся одной из основных причин нарушения микроциркуляции и развития тканевой гипоксии и компенсаторной активации процессов ангиогенеза.

Ключевые слова: ангиогенез, старение, репродуктивная функция женщин, гормональная регуляция

Abstract

The survey showed that in women in the period of early menopause the hormone level change enhances the expression of VEGF, which is associated with its concentration increase in blood serum. Processes accompanying follicular atresia and sclerosis of the ovaries are becoming one of the main causes of the microcirculation disorder and the development of tissue hypoxia and compensatory activation of angiogenesis.

Key words: angiogenesis, aging, female reproductive function, hormonal regulation

Введение

В 2001 году Stages of Reproductive Aging Workshop (STRAW - семинар по Этапам Репродуктивного Старения) предложил классификацию старения яичников или классификацию STRAW + 10 [7]. Цель классификации STRAW + 10 – дальнейшее развитие методов диагностики и лечения заболеваний, приводящих к преждевременному снижению трудоспособности и качества жизни в постменопаузе.

К основным факторам, увеличивающим риск развития сердечно-сосудистых заболеваний и артериальной гипертонии (АГ) в периоде менопаузы, относятся такие процессы как прогрессирующая утрата гормональной активности и нарушения липидного спектра, снижение продукции простаглицина, увеличение уровня эндотелина, снижение эндотелиально-зависимой вазодилатации [1-3,4,5,6]. Совершенно очевидно, что в снижение уровня эстрогенов в периоде репродуктивного старения оказывает значительное влияние не только на состояние эндотелиальной дисфункции, но и на активность процессов ангиогенеза. В экспериментальных исследованиях на животных показано, что эстрогены индуцируют экспрессию фактора роста эндотелия сосудов, то есть способствуют активации ангиогенеза [8]. Фактор роста эндотелия сосудов (VEGF) является основным регулятором ангиогенеза - процесса ответвления новых капиллярных отростков от уже существующих кровеносных сосудов. Исследования влияния развития дефицита синтеза эстрогенов на процессы ангиогенеза у женщин в раннем периоде менопаузального перехода недостаточны.

Целью исследования явился сравнительный анализ изменения содержания ФСГ и эстрадиола с уровнем VEGF в сыворотке крови у женщин в периоде менопаузального перехода.

Материалы и методы

Всего 32 лица женского пола, из которых 17 – девочки в возрасте 16-17 лет с регулярным менструальным циклом в течение года, 6 практически здоровых женщин, 9 женщин с артериальной гипертонией в период ранней менопаузы, проходивших профилактические осмотры в Клинике профпатологии и гематологии Саратовского ГМУ им. В.И. Разумовского. При обследовании проведены: 1. Осмотр терапевтом, гинекологом, офтальмологом, неврологом, **оториноларингологом**; 2. Стандартное лабораторное обследование; 3. Инструментальные исследования: ЭКГ, АД. У всех обследованных лиц не выявлено значимых отклонений от нормы. Согласно международной классификации ВОЗ-МОАГ (1999) у женщин в ранней менопаузе выявлена АГ 1-й степени тяжести. Критерии включения женщин в группу с ранней менопаузой: продолжительность и регулярность менструального цикла (удлинение менструального цикла на 7 и более дней), отсутствие гинекологических заболеваний и щитовидной железы, сахарного диабета 1 и 2 типа и его осложнения, согласие женщин на участие в исследовании. Критерии исключения женщин из группы с ранней менопаузой: заболевания матки и придатков, щитовидной железы, продолжительность и регулярность менструального цикла, сахарный диабет 1 и 2 типа. Группа женщин в период ранней менопаузы подбиралась на основе параметров таблицы STRAW. (Sioban D. Harlow, Margery Gass, Janet E. Hall. Executive summary of the Stages of Reproductive Aging Workshop + 10: addressing the unfinished agenda of staging reproductive aging). Характеристикой раннего этапа менопаузы (этап -2) явились устойчивое удлинение менструального цикла на 7 и более дней, повторяющееся в течение 10 циклов, а также в начале менопаузы высокий уровень ФСГ (**фолликулостимулирующий гормон**) в сыворотке крови.

Группу сравнения составили 17 практически здоровых девочек в возрасте от 16-17 лет. Критериями включения девочек в группу сравнения: возраст от 16 до 17 лет, регулярный менструальный цикл, отсутствие гинекологических заболеваний и

щитовидной железы, сахарного диабета 1 и 2 типа и его осложнения, нормальные значения артериального давления, добровольное согласие на участие в исследованиях. Критерии исключения из группы сравнения: заболевания матки и придатков, щитовидной железы, нерегулярный менструальный цикл, сахарный диабет.

Для количественного определения в сыворотке крови ФСГ и VEGF использованы наборы реактивов ЗАО «Вектор Бест», эстрадиола - ЗАО «ДРГ Техмистемс». Исследование проводили методом твердофазного иммуноферментного анализа на иммуноферментном анализаторе «Stat-Fax-2100».

Статистическую обработку результатов проводили с использованием пакетов компьютерных программ Statistica v 6.0 (StatSoft Inc.), SPSS 13.0 for Windows, Office Excel 2007. Закономерности изменения содержания молекулярных маркеров в биоматериале исследовали методами описательной статистики (непараметрическая статистика с расчетом медианы).

Все исследования были проведены на базе Центральной научно-исследовательской лаборатории ГОУ ВПО «Саратовский государственный медицинский университет им. В.И.Разумовского» Минздрава России.

Результаты

Анализ полученных данных показал (табл. 1, рис. 1-4), что содержание ФСГ в сыворотке у здоровых женщин и женщин с АГ в период ранней менопаузы увеличено относительно группы сравнения (девочки 16-17 лет) на 626,3% ($P<0,05$) и 852% ($P<0,05$). Уровень эстрадиола у здоровых женщин и женщин с АГ падал на 61,1% и 31,4% относительно группы сравнения соответственно. Изменение гормонального профиля сыворотке крови у женщин в периоде ранней менопаузы происходило одновременно с подъемом содержания VEGF. Уровень VEGF в сыворотке крови у женщин в менопаузе существенно превышал его содержания в группе девочек на 286,1% ($P<0,05$) и 478,1% ($P<0,05$). Содержание VEGF было выше в группе женщин с АГ в период ранней менопаузы по сравнению с группой здоровых женщин на 167,1% ($P<0,05$).

При проведении корреляционного анализа между уровнем эстрадиола и VEGF была выявлена средняя, отрицательная корреляция ($r = -0,62$ и $-0,5$) в исследуемых группах девочек и женщин с АГ в раннюю менопаузу. И умеренная отрицательная корреляция ($r = -0,46$) в группе здоровых женщин в ранней менопаузе. В группе здоровых женщин в ранней менопаузе отмечается сильная, положительная корреляция ($r = 0,88$) между ФСГ и VEGF.

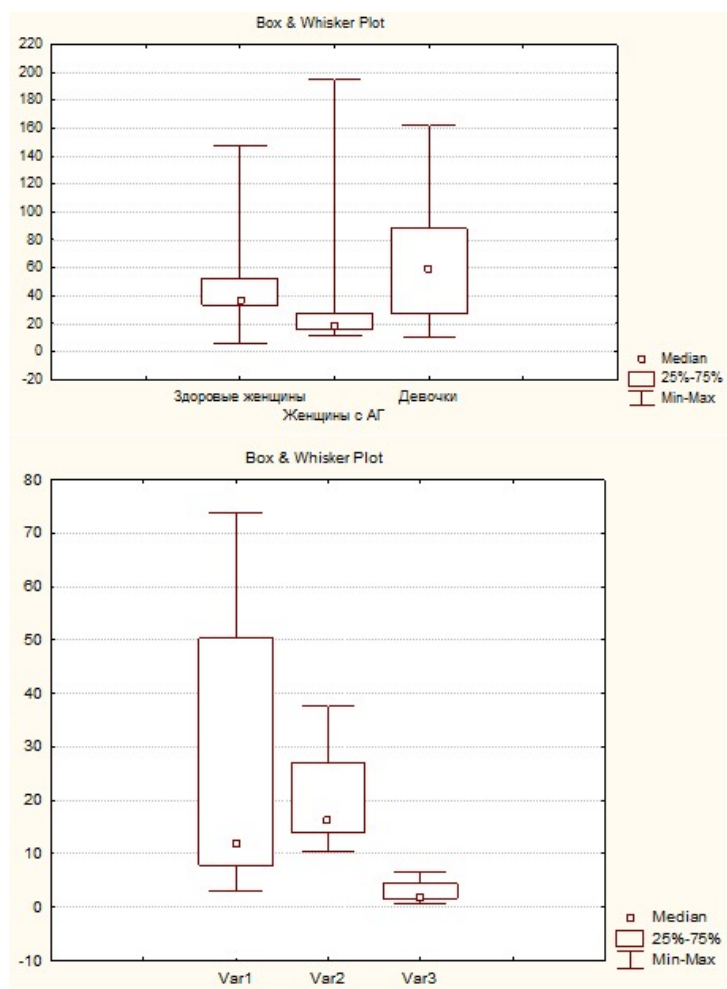


Рис. 1. Гормоны сыворотки крови девочек 16-17 лет и женщин в ранней менопаузе: а) эстрадиол сыворотки крови; б) ФСГ сыворотки крови.

Примечание: 1 – женщины в раннем климактерическом периоде; 2 – женщины в раннем климактерическом периоде с АГ; 3 – девочки 16-17 лет.

Таблица 1. Эстрадиол, ФСГ, VEGF у обследованных

Обследуемые группы	Эстрадиол (пг/мл)	ФСГ (МЕ/мл)	VEGF (пг/мл)
Здоровые женщины	36,4; 5,9;147,6*	11,9; 3,0;73,8*	129,9;10,0;435,9
Женщины с АГ	18,7; 11,2; 194,7*	16,2;10,4;37,6*	217,1;156,0;763,8*
Девочки 16-17 лет	59,5;10,8;161,9	1,9;0,6;6,7	45,4; 21,4; 141,1

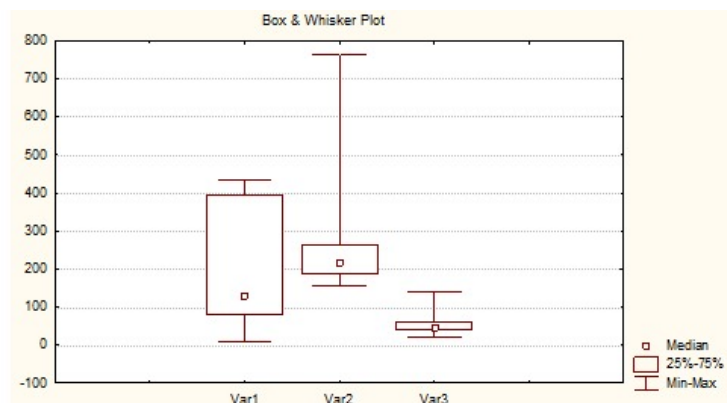


Рис. 2. VEGF сыворотки крови девочек 16-17 лет и женщин в ранней менопаузе: 1 – женщины в раннем климактерическом периоде; 2 – женщины в раннем климактерическом периоде с АГ; 3 – девочки 16-17 лет.

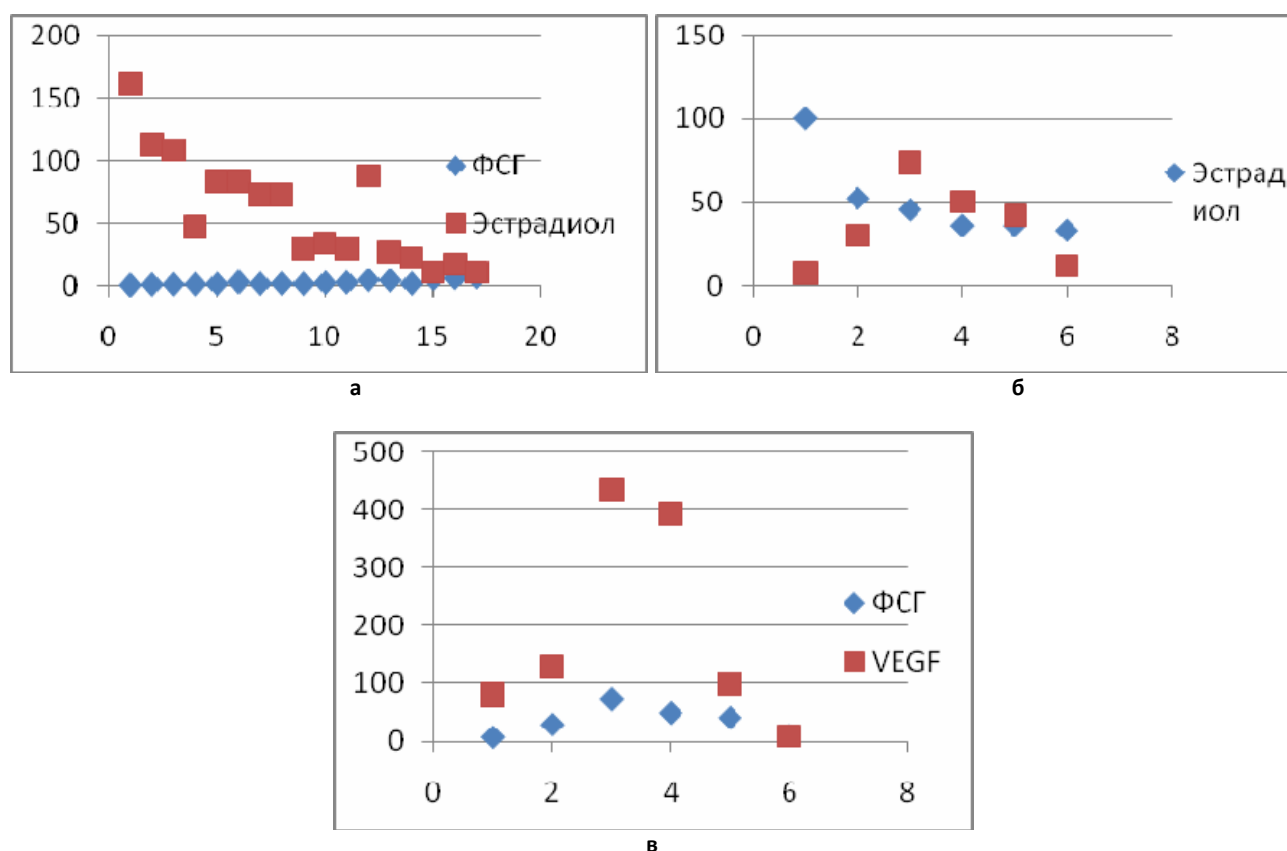


Рис. 3. Корреляционный анализ в группе девочек 16-17 лет и здоровых женщин в ранней менопаузе : а) девочки 16-17 лет ФСГ и Эстрадиол ($r = 0,62$); б) Здоровые женщины в ранней менопаузе ФСГ и Эстрадиол ($r = 0,46$); в) Здоровые женщины в ранней менопаузе ФСГ и VEGF ($r = 0,88$).

Заключение

Таким образом, у женщин в периоде ранней менопаузы изменение гормонального уровня способствует усилению экспрессии VEGF, что связано с нарастанием его содержания в сыворотке крови. По-видимому, процессы, сопровождающие атрезию фолликулов и склероз яичников, становятся одной из основных причин нарушения микроциркуляции и развития тканевой гипоксии и компенсаторной активации процессов ангиогенеза.

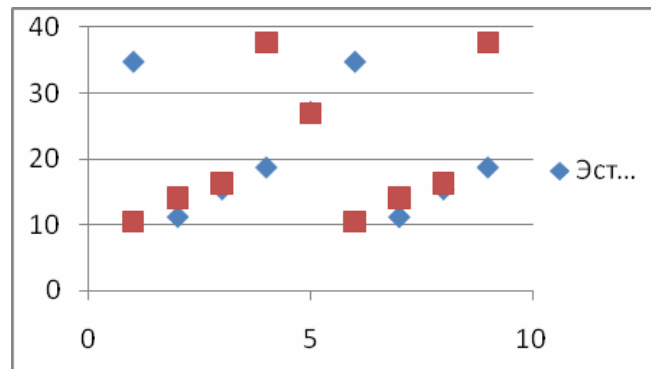


Рис. 4. Корреляционный анализ в группе женщин в ранней менопаузе с артериальной гипертонией: Эстрадиол и ФСГ ($r = -0,5$).

Литература

1. Сеидова Г.Б. Дисфункция эндотелия и развитие ИБС у женщин в пре- и постменопаузе. Регионарное кровообращение и микроциркуляция 2005; 4: С.13–9.
2. Шляхто Е.В., Конради А.О., Моисеева О.И. Молекулярно-генетические и клеточные аспекты ремоделирования сердца и сосудов при гипертонической болезни (обзор). Тер. Арх. 2004; 6: С.51-58.
3. Шляхто Е.В., Моисеева О.М., Ляникова Е.А. и др. Реологические свойства крови и функция эндотелия у больных гипертонической болезнью. Кардиология 2004; 4: С.20-23.
4. David F.L., Carvalho M.H., Cobra A.L., et al. Ovarian hormones modulate endothelin-1 vascular reactivity and mRNA expression in DOCA-salt hypertensive rats. Hypertension 2001; 38(2): 692–6.
5. Intengan H.D., Schiffrin E.L. Vascular remodeling in hypertension: roles of apoptosis, inflammation and fibrosis. Hypertension 2001; 38: 581-587.
6. Kaasjager K.A., Koomans P.I., Sartic C. Role of endothelin receptor subtypes in the systemic and renal responses to endothelin-1 in humans. J Am Soc Nephrol 1997; 8: 32-39.
7. Soules MR, Sherman S, Parrott E, et al. Executive summary: Stages of Reproductive Aging Workshop (STRAW). Climacteric 2001; 4:267-272.
8. Traina T., Dickler M. A feasibility study of an aromatase inhibitor, letrozole and the antibody to vascular endothelial growth factor, bevacizumab, in patients with hormone receptor-positive metastatic breast cancer // J Clin Oncol. 2005. 23 (16S) Part I: abstr. P.796.