

УДК 618.11-006.2-02:575.174.015.3]+618.175-003

**СВЯЗЬ ПОЛИМОРФИЗМОВ ГЕНОВ РЕЦЕПТОРОВ,
АКТИВИРУЕМЫХ ПРОЛИФЕРАТОРАМИ ПЕРОКСИСОМ
С КЛИНИЧЕСКИМИ И МЕТАБОЛИЧЕСКИМИ
ОСОБЕННОСТЯМИ СИНДРОМА ПОЛИКИСТОЗНЫХ ЯИЧНИКОВ**

О.С. Ружи́ло, канд. мед. наук

Т.Л. Лебе́дь

Полесский государственный университет, г. Пинск, Республика Беларусь

В статье отражена взаимосвязь ряда клинических и биохимических показателей пациентов, страдающих синдромом поликистозных яичников с полиморфными вариантами генов рецепторов, активируемых пролифераторами пероксисом. Установлена связь аллеля С гена PPARA с развитием висцерального ожирения и дислипидемии. Аллель А гена PPARGC1A связан с гиперхолестеринемией и инсулинорезистентностью у пациентов с синдромом поликистозных яичников.

Ключевые слова: *синдром поликистозных яичников, гены рецепторов, активируемых пролифераторами пероксисом, дислипидемия, инсулинорезистентность.*

**ASSOCIATION OF PEROXISOME PROLIFERATOR ACTIVATED
RECEPTORS' POLYMORPHISMS WITH CLINICAL AND METABOLIC FEATURES
OF POLYCYSTIC OVARY SYNDROME**

O.S.Ruzhylo, T.L.Lebed

Polesky State University, Pinsk, Republic of Belarus

This article is devoted to the association of clinical and biochemical features in polycystic ovary syndrome patients with polymorphisms of peroxisome proliferator activated receptors genes. It was proved the connection of allele C of the gene PPARA with visceral obesity and dyslipidemia. Allele A of the gene PPARGC1A contributes to the development of hypercholesterolemia and insulin resistance in patients with polycystic ovary syndrome.

Keywords: *polycystic ovary syndrome, peroxisome proliferator activated receptors' genes, dyslipidemia, and insulin resistance.*

Синдром поликистозных яичников (СПКЯ) является актуальной проблемой гинекологической эндокринологии. Частота синдрома в популяции достигает 15%, у пациентов с эндокринным бесплодием – 50-60% [1, стр. 104]. В последние годы отмечается тенденция к увеличению частоты данной патологии в структуре нарушений менструальной и генеративной функций у женщин. Патогенез заболевания до конца не изучен, несмотря на множество выдвинутых теорий. Подавляющее большинство исследователей рассматривают СПКЯ как мультифакторное заболевание, развитие которого определяется взаимодействием ряда наследственных факторов (мутаций или сочетаний аллелей) и факторов среды [2, стр. 52; 3, стр. 256; 4, стр. 390]. Проведение работ по анализу полиморфизмов генов, которые могут быть вовлечены в патогенез СПКЯ, позволит с одной стороны лучше понять причины и механизмы развития этого заболевания, а с другой – использовать молекулярно-генетические тесты для определения высокого риска развития СПКЯ, ранней диагностики и индивидуализации лечения на основе генотипа. Ранее нами была показана ассоциация ряда полиморфизмов генов рецепторов, активируемых пролифераторами пероксисом (PPARs) с развитием СПКЯ. Была установлена связь полиморфизма G2528C гена PPARA и полиморфизма G1444A гена PPARGC1A с развитием СПКЯ у женщин репродуктивного возраста [5, стр. 78; 6, стр. 320]. Риск развития СПКЯ у женщин связан с вариантом аллелей гена PPARA и гена PPARGC1A. Аллель С гена PPARA увеличивает риск развития СПКЯ в 2,2 раза, аллель А гена PPARGC1A увеличивает риск в 1,9 раза, аллель G гена PPARA и аллель G гена PPARGC1A определяют пониженный

риск развития СПКЯ. В генотипе пациентов с СПКЯ чаще имеет место сочетание 2 низкофункциональных аллелей полиморфизмов генов PPARA и PPARGC1A. Эти транскрипционные факторы регулируют экспрессию нескольких десятков генов, главным образом включенных в обмен жиров и углеводов.

PPARs играют существенную роль в регуляции клеточной дифференцировки, эмбриогенеза, регенерации, воспалительного ответа, метаболизма глюкозы и липидов. PPARA регулирует гены, ответственные за метаболизм жирных кислот, и опосредует баланс между клеточными жирными кислотами и метаболизмом глюкозы, особенно при метаболическом или физиологическом стрессе (миокардиальная ишемия, гипертрофия, сердечная недостаточность и инсулинорезистентность). При физических нагрузках аэробного характера происходит увеличение утилизации жирных кислот за счет повышения экспрессии гена PPARA и каскада регулируемых им генов, что в итоге улучшает окислительную способность скелетных мышц [7, стр. 114]. Белок, кодируемый PPARGC1A является транскрипционным коактиватором гена PPARG2. Также PPARGC1A взаимодействует и регулирует деятельность цАМФ-зависимого транскрипционного фактора (CREB от англ. cAMP response element-binding protein) и ядерных дыхательных факторов. Это обеспечивает прямую связь между внешними физиологическими стимулами и регуляцией митохондриального биогенеза, и является основным механизмом, который регулирует дифференцировку мышечных волокон. PPARGC1A также участвует в контроле артериального давления, регулирует клеточный гомеостаз холестерина, а также развитие ожирения [8, стр. 232].

Учитывая многообразие клинических проявлений СПКЯ, представляет интерес связь выявленных генетических маркеров с фенотипическими проявлениями заболевания.

Цель исследования: определить связь полиморфизмов генов семейства PPARs с клиническими и метаболическими проявлениями СПКЯ.

Методы и организация исследования. Исследования проводились в рамках научно-исследовательского проекта Б14М-041 «Оценить роль генов семейства PPARs в развитии нарушений репродуктивной функции у женщин», финансируемого Белорусским республиканским фондом фундаментальных исследований. В исследование было включено 215 женщин в возрасте 16-32 лет после получения информированного согласия. Основную группу составили 115 пациентов с СПКЯ, наблюдавшихся в акушерско-гинекологическом отделении № 1 филиала «Женская консультация» УЗ «Пинская центральная поликлиника» г. Пинска. Контрольную группу составили 100 практически здоровых женщин. В контрольной группе не было выявлено нарушений менструальной функции, гиперандрогении и ожирения. Диагноз СПКЯ устанавливался в соответствии с критериями «Роттердамского консенсуса по СПКЯ» (2003г.). В Отраслевой лаборатории «Лонгитудинальные исследования» УО «Полесский государственный университет» показатели липидного спектра крови (общий холестерин (ХС), триглицериды (ТГ), холестерин липопротеидов высокой плотности (ХС ЛПВП)) оценивали с использованием реактивов Spinreakt (Испания) на автоматическом биохимическом анализаторе ChemWell 2910 Combi (США). Холестерин липопротеидов низкой плотности (ХС ЛПНП) определяли расчетным методом. Для оценки углеводного обмена определяли уровень глюкозы в сыворотке крови натощак (реактивы Spinreakt (Испания)) и уровень иммунореактивного инсулина (ИРИ) (иммуноферментный анализ, реактивы «DRG», Германия). Для определения инсулинорезистентности рассчитывали индекс НОМА-IR.

Математическую обработку результатов исследования проводили с использованием программ: Statistica 6.0 (StatSoft, США), Excel 2010 (Microsoft, США). Результаты исследований для количественных признаков представлены в виде медианы параметра, 15 и 85 перцентили, в виде процента, доли от единицы и абсолютного значения – для качественных признаков. Для определения значимости различий сопоставляемых величин использовали непараметрические статистические методы (критерий Манна-Уитни, χ^2). Различия считались значимыми при $p < 0,05$.

Результаты и обсуждение. Возраст менархе у пациентов с СПКЯ составил от 11,0 до 16,0 лет (Me 13,0) и не отличался от показателя в группе сравнения ($p=0,068$). У

92,2% пациентов с СПКЯ имели место различные нарушения менструальной функции. Олигоменорея отмечалась у 75,7% пациентов, вторичная аменорея от 6 до 12 месяцев (Ме 7) – у 16,5% пациентов. В контрольной группе все женщины имели регулярный менструальный цикл. У 51 (44,3%) пациентов основной группы отмечалось первичное бесплодие продолжительностью от 1 года до 14 лет. Вторичное бесплодие продолжительностью от 2 до 7 лет наблюдалось у 24 (20,9%) женщин. У большинства пациентов с СПКЯ отмечался гирсутизм: у 34 (29,5%) женщин гирсутное число составило более 12 баллов, 72 (62,6%) женщины имели пограничное оволосение. На основании полученных антропометрических данных, нормальную массу тела имели 62 (53,9%) женщины основной группы, у 53 (46,1%) пациентов с СПКЯ было выявлено ожирение. Абдоминальный тип распределения жировой ткани определен у 75,5% пациентов с ожирением, а глутеофemorальный тип – у 24,5% пациентов с ожирением. Метаболический синдром согласно критериям International Diabetes Federation (2005) был диагностирован у 19 (35,8%) женщин с СПКЯ и ожирением и 3 (4,8%) женщин с СПКЯ и нормальной массой тела.

Сравнительная характеристика клинических и антропометрических показателей с вариантами генов PPARA и PPARGC1A в группе пациентов с СПКЯ представлена в таблице 1.

Таблица 1. – Взаимосвязь клинических и антропометрических показателей с вариантами генов PPARA и PPARGC1A в группе пациентов с СПКЯ

Ген	Генотип	ИМТ, кг/м ²	ОТ, см	ОБ, см	ОТ/ОБ	Гирсутное число	Менархе лет
PPARA	GG	22,5 (19,1-30,8)	74 (64-95)	100 (94-110)	0,74 (0,67-0,88)	10 (8-16)	13 (12-16)
	GC+ CC	24,8 (19,0-31,6)	79 (67-100)	103 (93-112)	0,77 (0,71-0,89)	10 (8-18)	13 (12-15)
	p	0,432	0,047	0,327	0,047	0,623	0,749
PPARGC1A	G/G	22,5 (18,8-31,5)	72,5 (65-104)	98 (92-115)	0,74 (0,71-0,87)	9 (6-12)	13 (12-14)
	G/A+ A/A	24,2 (19,1-31,6)	78 (66-96)	102 (94-111)	0,76 (0,72-0,89)	10 (8-18)	13 (12-15)
	p	0,56	0,652	0,346	0,939	0,002	0,512

Анализ антропометрических данных выявил связь аллеля С (генотип С/С+G/С) гена PPARA с большим показателем ОТ и отношением ОТ/ОБ, что отражает накопление висцерального жира у пациентов при СПКЯ. Связи данного аллеля с избыточной массой тела у пациентов с СПКЯ не выявлено.

Нами было проведено сравнение показателей липидного спектра сыворотки крови в зависимости от полиморфизма проанализированных генов в группе пациентов с СПКЯ (таблица 2).

Таблица 2. – Взаимосвязь показателей липидного спектра сыворотки крови с полиморфными вариантами генов PPARGC1A и PPARGC1A в группе пациентов с СПКЯ

Ген	Генотип	ОХ	ХС-ЛПНП	ХС-ЛПВП	ТАГ	ИА
PPARA	GG	5,3 (4,4-5,8)	3,3 (2,1-4,1)	1,5 (1,0-1,9)	1,2 (0,8-1,8)	2,4 (1,4-4,6)
	GC+CC	5,5 (4,9-6,0)	3,5 (2,7-4,1)	1,3 (1,0-1,7)	1,5 (1,1-1,9)	3,0 (2,0-4,5)
	p	0,033	0,040	0,120	0,030	0,049
PPARGC1A	G/G	4,9 (4,3-6,0)	2,8 (2,2-4,0)	1,5 (1,2-1,8)	1,4 (1,0-1,8)	2,2 (1,6-3,5)
	G/A+ A/A	5,5 (4,8-6,0)	3,4 (2,5-4,1)	1,3 (1,0-1,8)	1,5 (1,0-1,9)	3,0 (1,8-4,7)
	p	0,015	0,009	0,080	0,526	0,012

При оценке показателей липидного спектра сыворотки крови выявлено, что у пациентов с СПКЯ, носителей полиморфного аллеля С гена PPARGC1A (генотип C/C+G/C) определяется более высокий уровень ОХ, ХС-ЛПНП, ТАГ и индекса атерогенности.

Данные анализа взаимосвязи показателей углеводного обмена с полиморфными вариантами генов семейства PPARGC1A в группе пациентов с СПКЯ отражены в таблице 3.

Таблица 3. – Взаимосвязь показателей углеводного обмена с полиморфными вариантами генов PPARGC1A и PPARGC1A в группе пациентов с СПКЯ

Ген	Генотип	Глюкоза	ИРИ	НОМА-IR
PPARA	GG	5,1 (4,7-5,3)	15,7 (9,6-21,9)	3,51 (2,05-4,91)
	GC+CC	4,9 (4,6-5,4)	17,4 (11,0-25,3)	3,73 (2,35-5,33)
	p	0,333	0,100	0,228
PPARGC1A	G/G	4,9 (4,4-5,3)	13,1 (9,7-24,0)	2,85 (2,06-5,01)
	G/A+ A/A	5,0 (4,6-5,4)	16,8 (11,2-23,4)	3,73 (2,49-5,14)
	p	0,241	0,044	0,031

Анализ фенотипических проявлений СПКЯ у носителей полиморфных аллелей PPARGC1A выявил ряд ассоциаций аллеля А (генотип G/A+A/A) в основной группе. Данный аллель в генотипе связан с гиперхолестеринемией (повышение уровня ОХ (p=0,015), ХС-ЛПНП (p=0,009)) у пациентов с СПКЯ, влияя на развитие инсулинорезистентности (повышение уровня ИРИ (p=0,044), НОМА-IR (p=0,031)). С другими оцениваемыми параметрами липидного спектра ассоциации не было констатировано (p>0,05).

Связь полиморфного аллеля С гена PPARGC1A с дислипидемией также была выявлена у пациентов с сахарным диабетом 2 типа в исследовании Go-DARTS в Великобритании. У носителей аллеля С определялся статистически значимо более высокий уровень ОХ, ХС-ЛПНП, а также повышенный в 2,8 раза риск развития инфаркта миокарда по сравнению с носителями аллели G [9, стр. 4].

Полученные данные позволяют предположить, что полиморфные варианты генов PPARGC1A и PPARGC1A вносят вклад в развитие дислипидемии и инсулинорезистентности, лежащих в основе патогенеза СПКЯ и сахарного диабета 2 типа. Проведение работ по анализу полиморфизмов генов, которые могут быть вовлечены в патогенез СПКЯ, позволяет с одной стороны лучше понять причины и механизмы развития этого заболевания, а

с другой – использовать молекулярно-генетические тесты для определения высокого риска развития СПКЯ, ранней диагностики и индивидуализации лечения на основе генотипа.

Список литературы:

1. Современные методы лечения бесплодия при СПКЯ / Л. Ф. Можейко [и др.] // Охрана материнства и детства. – 2014. – № 1. – С. 104–106.
2. Особенности клинических проявлений синдрома поликистозных яичников у больных с полиморфизмом в гене инсулина INS VNTR / Е. Н. Андреева [и др.] // Пробл. репродукции. – 2008. – Т. 14, № 1. – С. 52–60.
3. Escobar-Morreale, H. F. The molecular-genetic basis of functional hyperandrogenism and the polycystic ovary syndrome / H. F. Escobar-Morreale, M. Luque-Ramirez, J. San-Millan // *Endocr. Rev.* – 2004. – Vol. 26, № 2. – P. 251–282.
4. San-Millan, J. The role of genetic variation in peroxisome proliferator-activated receptors in the polycystic ovary syndrome (PCOS): an original case-control study followed by systematic review and meta-analysis of existing evidence / J. San-Millan, H. F. Escobar-Morreale // *Clin. Endocrinol.* – 2010. – Vol. 72, № 3. – P. 383–392.
5. Ружи́ло, О. С. Влияние полиморфных вариантов генов рецепторов, активирующих пролиферацию пероксисом PPAR α и PPARGC1A на развитии синдрома поликистозных яичников / О. С. Ружи́ло, Т. С. Дивакова // *Вестн. Витебск. гос. мед. ун-та.* – 2013. – Т. 12, № 3. – С. 78–83.
6. Ружи́ло, О. С. Генетические маркеры синдрома поликистозных яичников: полиморфизмы генов рецепторов активирующих пролиферацию пероксисом (PPAR α , PPARGC1A, PPARGC1B, PPARD, PPAR γ 2) / О. С. Ружи́ло, Т. С. Дивакова // *Мать и дитя : материалы XV Всерос. науч. форума, г. Москва, 23-26 сент. 2014 г. / Рос. о-во акушеров-гинекологов.* – М., 2014. – С. 320–321.
7. Endurance training in humans leads to fiber type-specific increases in levels of peroxisome proliferator-activated receptor- γ coactivator-1 and peroxisome proliferator-activated receptor- α in skeletal muscle / A. Russell [et al.] // *Diabetes.* – 2003. – Vol. 52, № 10. – P. 112–123.
8. Association of the CYBA, PPARGC1A, PPARG3, and PPARD gene variants with coronary artery disease and metabolic risk factors of coronary atherosclerosis in a Russian population / A. G Nikitin [et al.] // *Heart and Vessels.* – 2010. – Vol. 25, № 3. – P. 229–236.
9. Association of common variant in the PPARA gene with incident myocardial infarction in individuals with type 2 diabetes: A Go-DARTS study/ A. S. Doney [et al.] // *Nuclear Receptor.* – 2005. – Vol. 3. – P. 4.