

МИНИСТЕРСТВО ЗДРАВООХРАНЕНИЯ  
РЕСПУБЛИКИ БЕЛАРУСЬ

УО «ВИТЕБСКИЙ ГОСУДАРСТВЕННЫЙ  
ОРДЕНА ДРУЖБЫ НАРОДОВ МЕДИЦИНСКИЙ УНИВЕРСИТЕТ»

# **ДОСТИЖЕНИЯ ФУНДАМЕНТАЛЬНОЙ, КЛИНИЧЕСКОЙ МЕДИЦИНЫ И ФАРМАЦИИ**

Материалы 70-ой научной сессии сотрудников университета

28-29 января 2015 года

УДК 616+615.1+378  
ББК 5Я431+52.82я431  
Д 70

**Редактор:**

Профессор, доктор медицинских наук В.П. Дейкало

**Заместитель редактора:**

доцент, кандидат медицинских наук С.А. Сушков

**Редакционный совет:**

Профессор В.Я. Бекиш, профессор Г.Н. Бузук, профессор С.Н. Занько,  
профессор В.И. Козловский, профессор Н.Ю. Коневалова,  
д.п.н. З.С. Кунцевич, д.м.н. Л.М. Немцов, профессор В.П. Подпалов,  
профессор М.Г. Сачек, профессор В.М. Семенов,  
доцент Ю.В. Алексеенко, доцент С.А. Кабанова,  
доцент Л.Е. Криштопов, доцент С.П. Кулик,  
доцент Т.Л. Оленская, профессор А.Н. Щапакова, д.м.н. А.В. Фомин.

ISBN 978-985-466-695-2

Представленные в рецензируемом сборнике материалы посвящены проблемам биологии, медицины, фармации, организации здравоохранения, а также вопросам социально-гуманитарных наук, физической культуры и высшей школы. Включены статьи ведущих и молодых ученых ВГМУ и специалистов практического здравоохранения.

УДК 616+615.1+378  
ББК 5Я431+52.82я431

ISBN 978-985-466-695-2

© УО “Витебский государственный  
медицинский университет”, 2015

## ВКЛАД МОЛЕКУЛЯРНО-ГЕНЕТИЧЕСКИХ МАРКЕРОВ В РАЗВИТИЕ СИНДРОМА ПОЛИКИСТОЗНЫХ ЯИЧНИКОВ

*Ружило О.С.*

*Полесский государственный университет, Пинск*

Синдром поликистозных яичников (СПКЯ) является актуальной проблемой гинекологической эндокринологии. Частота синдрома в популяции достигает 15%. Несмотря на значительные успехи в области генетики, геномики и молекулярной биологии, вопрос о влиянии генетических факторов на риск развития и особенности течения СПКЯ остается малоизученным. Одними из возможных генетических маркеров синдрома являются гены семейства ядерных рецепторов, активирующих пролиферацию пероксисом (Peroxisome proliferator-activated receptors (PPARs)). Существует три группы PPARs: PPAR $\alpha$ , PPAR $\delta$ , PPAR $\gamma$ . 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, воспалительного ответа, метаболизма глюкозы и липидов. PPARs экспрессируются в яичниках и участвуют в процессе созревания фолликула, развития желтого тела, что позволяет рассматривать их как гены-кандидаты, определяющие патогенетические звенья развития СПКЯ.

**Цель исследования:** изучение связи полиморфизмов генов, кодирующих PPAR $\alpha$  (rs4253778), PPARGC1A (rs8192678), PPARGC1B (rs11959820), PPAR $\delta$  (rs2016520), PPAR $\gamma$ 2 (rs1801282) с развитием СПКЯ.

**Материал и методы.** Исследования проводились в рамках научно-исследовательского проекта Б14М-041 ФФИ. 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 устанавливали в соответствии с критериями «Роттердамского консенсуса по СПКЯ» (2003г.). Молекулярно-генетические исследования проведены с использованием метода ПДРФ-анализа (анализ полиморфизма длин рестриционных фрагментов) в Научно-исследовательской лаборатории лонгитудинальных исследований УО «Полесский государственный университет».

Анализ данных включал определение соответствия распределения генных частот равновесию Харди-Вайнберга. Значимость различий в частоте аллелей между сравниваемыми выборками определяли с использованием критерия  $\chi^2$ -квадрат и точного теста Фишера. Различия считались значимыми при  $p < 0,05$ .

**Результаты и обсуждение.** Распределение частот генотипов в выборке пациентов с СПКЯ и группе здоровых женщин соответствовали равновесию Харди-Вайнберга ( $p > 0,05$ ). Значимых различий не выявлено в частотах аллелей генов PPARGC1B ( $p = 0,28$ ), PPAR $\gamma$ 2 ( $p = 0,26$ ), PPAR $\alpha$  ( $p = 0,52$ ). Для полиморфизмов генов PPAR $\alpha$  и PPARGC1A анализ распределения частот аллелей у пациентов с СПКЯ и здоровых женщин методом построения таблиц сопряженности выявил статистически значимые различия в частотах аллелей.

Ген PPAR $\alpha$  кодирует белок, имеющий свойство специфически связываться с PPAR-чувствительными элементами промоторов генов жирового и углеводного метаболизма и регулировать их транскрипцию. Замена нуклеотида G на C в положении 2528 гена ассоциируется со снижением экспрессии гена, что приводит к нарушению регуляции липидного и углеводного обменов. Все три варианта полиморфизма гена PPAR $\alpha$  были выявлены у обследованных женщин. Анализ распределения генотипов показал, что встречаемость гетерозигот G/C преобладает над встречаемостью генотипов C/C и G/G. В группе пациентов с СПКЯ доля носителей аллели C составляет 66,1%, в то время как в группе здоровых женщин – 39,0%. Таким образом, риск развития СПКЯ ассоциирован с носительством аллели C ( $\chi^2 = 13,09$ , ОШ 2,21 (95% ДИ 1,43-3,4),  $p < 0,001$ ). Аллель G, напротив, ассоциирована с пониженным риском развития СПКЯ (ОШ 0,45; ДИ 0,29-0,70;  $p < 0,001$ ).

Среди всех обнаруженных вариаций в продукте гена PPARGC1A особый интерес представляет замена нуклеотида G на A в 1444-м положении 8-го экзона гена PPARGC1A, что ведет к замене аминокислоты глицин (Gly) на серин (Ser) в структуре коактиватора. Исследование частот распределения

G и A аллелей показало, что в группе пациентов с СПКЯ частота минорной аллели A выше, чем в группе сравнения. Гомозиготный вариант G/G встречался в группе пациентов с СПКЯ у 17,4%, а в группе сравнения у 42,0% женщин, гетерозиготный вариант G/A 70,4% и 52,0% соответственно, а вариант гомозиготного носительства A/A 12,2% и 6,0% соответственно. Риск развития СПКЯ ассоциирован с носительством аллели A ( $\chi^2 = 10,54$ , ОШ 1,91 (95% ДИ 1,29-2,84),  $p < 0,001$ ), а аллель G ассоциирована с пониженным риском развития СПКЯ (ОШ 0,52; ДИ 0,35-0,77).

Известно, что у носителей минорных аллелей (аллели C гена PPAR $\alpha$  и аллели A гена PPARGC1A) снижение жировой массы тела, уровня липидов и увеличение относительного объема мышц происходит значительно медленнее, чем у людей с основными аллелями данных генов (аллели G гена PPAR $\alpha$  и аллели G по маркеру гена PPARGC1A) [1]. Аллель A гена PPARGC1A ассоциируется со снижением уровня его экспрессии и с уменьшением интенсивности окислительных процессов и митохондриального биосинтеза в клетках. Для этой аллели показана связь с инсулинорезистентностью и сахарным диабетом типа 2 [2, 3].

**Выводы.** Носительство аллели C гена PPAR $\alpha$  и аллели A гена PPARGC1A ассоциированы с развитием СПКЯ. При наличии минорных аллелей генов PPAR $\alpha$  и PPARGC1A коррекция метаболических и гормональных нарушений при СПКЯ путем нормализации веса за счет диеты и рациональной физической нагрузки представляется менее эффективной и требует медикаментозного лечения. Для полиморфизмов генов PPARGC1B, PPAR $\gamma$ 2 и PPAR $\alpha$  значимых различий в частотах аллелей не выявлено. Преимуществом молекулярно-генетического исследования является то, что проводится исследование один раз в жизни и позволяет выявить маркеры предрасположенности к СПКЯ и другим мультифакториальным заболеваниям.

### Литература

1. An exonic peroxisome proliferator-activated receptor- $\gamma$  coactivator-1 $\alpha$  variation may mediate the resting energy expenditure through a potential regulatory role on important gene expression in this pathway / K. Mirzaei. [et al.] // J Nutrigenet Nutrigenomics. – 2012. – Vol. 5, N 2. – P. 59–71.
2. Evidence for interaction between PPARG Pro12Ala and PPARGC1A Gly482Ser polymorphisms in determining type 2 diabetes intermediate phenotypes in overweight subjects / S.M. Ruchat [et al.] // Exp Clin Endocrinol Diabetes. – 2009 Oct. – Vol. 117, N 9. – P. 455–59.
3. San Millan, J. L. 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 metaanalysis of existing evidence / J. L. San Millan Escobar-Morreale H.F. // Clinical Endocrinology. – 2010. – Vol. 72. – P. 383–92.