

**РОЛЬ ГЕНОВ СЕМЕЙСТВА PPARS В РАЗВИТИИ НАРУШЕНИЙ РЕПРОДУКТИВНОЙ ФУНКЦИИ У ЖЕНЩИН***А.А. Яцкив, 5 курс**Научные руководители – Т.Л. Лебедь, старший преподаватель,  
О.С. Ружило, старший преподаватель  
Полесский государственный университет*

Неблагоприятная демографическая ситуация является одной из важнейших социальных проблем для Беларуси. Поэтому повышение рождаемости и снижение репродуктивных потерь – приоритетные задачи современной репродуктивной медицины. Среди нарушений репродуктивной функции наиболее значимым является бесплодие. Частота бесплодных браков среди супружеских пар репродуктивного возраста в Республике Беларусь достигает 20%. Выделяют различные типы бесплодия супружеских пар, однако невынашивание беременности занимает среди них особое место, так как причины возникновения и механизмы этого явления пока остаются загадкой для современных исследователей. Из всего разнообразия причин невынашивания следует особое внимание обратить на эндокринные, а именно – гиперандрогению – состояние, связанное с избыточной секрецией андрогенов и/или усиленным их воздействием на организм. **Одной из причин гиперандрогении является синдром поликистозных яичников (СПКЯ)** – часто распространенное гормональное расстройство среди женщин репродуктивного возраста, приводящее к стойкому бесплодию. Несмотря на актуальность проблемы, точные причины возникновения СПКЯ до сих пор неизвестны.

В большом проценте случаев самопроизвольное прерывание беременности, особенно на ранних сроках, имеет повторяющийся характер, что и позволяет предположить наличие постоянно присутствующих, генетических факторов, обуславливающих подобное состояние в связи с носительством тех или иных аллелей определенных генов, что может видоизменять течение биохимических процессов в организме матери и способствовать формированию невынашивания беременности.

Рецепторы, активируемые пероксисомными пролифераторами, (англ. Peroxisome proliferator-activated receptors, PPARs) – группа ядерных рецепторов, функционирующих в качестве факторов транскрипции. В клетках человека PPARs активно участвуют в углеводном и липидном обмене, что обусловлено их способностью специфически связываться с промоторами генов жирового и углеводного обменов и тем самым регулировать их транскрипцию, причем экспрессия различных типов PPARs является тканеспецифичной [1].

PPAR $\alpha$  как значимый регулятор метаболизма жирных кислот, присутствует в печени, тонком кишечнике, почках, сердце, бурой жировой ткани и участвует в процессе воспаления. Высокий уровень экспрессии PPAR $\alpha$  отмечается в коже, печени, почках и бурой жировой ткани. Все три группы рецепторов – альфа, дельта и гамма – экспрессируются в яичниках и плаценте [2].

**Целью** исследования стало определение роли полиморфизма G2528C гена PPARA (rs4253778) и полиморфизма T294C гена PPARB (rs2016520) в развитии нарушений репродуктивной функции у женщин.

**Материалы и методы исследования.** Исследования проводились на базе НИЛ лонгитудинальных исследований УО «Полесский государственный университет». Забор биологического материала, представленного букальным эпителием, был произведен у 215 женщин в возрасте от 16 до 32 лет после получения письменного информированного согласия. Основную группу составили 115 пациенток с СПКЯ, наблюдавшихся в кабинете по лечению бесплодия, невынашивания и эндокринной патологии в акушерско-гинекологическом отделении № 1 филиала «Женская консультация» УЗ «Пинская центральная поликлиника» г. Пинска.

ДНК выделялась перхлоратным методом, молекулярно-генетическую диагностику проводили методом анализа полиморфизма длин рестрикционных фрагментов (ПДРФ-анализа). Амплификация осуществлялась на термоциклерах (Biometra, Германия). Электрофоретическое разделение ампликонов проводили в горизонтальной камере Compact XL 025-400 (Biometra, Германия) в 2% агарозном геле. Детекцию результатов осуществляли с помощью программного обеспечения QuantumCapt в системе гель-документации (VilberLourmat, Франция). Для выявления однонуклеотидных замен продукты ПЦР инкубировали с эндонуклеазами рестрикции (New England BioLabs, США) Tag I, Bsl I, проводили их электрофоретическое разделение в 10% полиакриламидном геле [3].

Статистическую значимость распределений частот в зависимости от изучаемого параметра в исследуемой и контрольной выборках оценивали при построении шестипольных и четырехпольных таблиц с помощью критерия  $\chi^2$  Пирсона с поправкой Йетса на непрерывность при малом количестве измерений. Анализ данных включал определение соответствия распределения генных частот в контрольной выборке равновесию Харди-Вайнберга для определения валидности контрольной группы. Различия считались значимыми при  $p < 0,05$ . Статистический анализ полученных данных проводился с помощью программного обеспечения STATISTICA 8.0, StatSoftCorp., США.

**Результаты исследования.** Определено значение полиморфных вариантов генов семейства PPARs в развитии нарушений репродуктивной функции. Результаты анализа представлены ниже в таблице 1. Распределение частот аллелей всех исследованных полиморфизмов в выборке пациентов с СПКЯ и группе здоро-

вых женщин соответствовали равновесию Харди-Вайнберга ( $p > 0,05$ ). Результаты исследований выявили статистически значимые различия в распределении частот аллелей и генотипов в группе с СПКЯ и группе контролей. Для исследуемой группы показана большая частота встречаемости мутантных гомозигот СС для гена PPARA (7,8% против 3,0% в группе сравнения). Таким образом, носительство этого аллеля рассматривается нами как ассоциированное с СПКЯ. Эти данные согласуются с полученными ранее результатами на выборке меньшего объема [4].

Сравнительный анализ не выявил значимых различий в распределении частот аллелей и генотипов для полиморфизма T294C гена PPARD ( $p = 0,52$ ).

Таблица – Анализ распределения полиморфных вариантов генов семейства PPARs у женщин с СПКЯ.

Гены	Варианты п		Пациенты с СПКЯ (n=115)		Группа сравнения (n=100)		$\chi^2$ , p
			%	n	%	n	
PPARA	Генотипы	GG	33,9	39	61,0	61	$\chi^2 = 16,20$ $p = 0,0003$
		GC	58,3	67	36,0	36	
		CC	7,8	9	3,0	3	
	Аллели	G	63,0	145	79,0	158	$\chi^2 = 13,09$ $p = 0,0003$
C		37,0	85	21,0	42		
PPARD	Генотипы	TT	66,0	76	68,0	68	$\chi^2 = 0,89$ $p = 0,64$
		TC	27,0	31	28,0	28	
		CC	7,0	8	4,0	4	
	Аллели	T	79,6	187	82,0	164	$\chi^2 = 0,41$ $p = 0,52$
		C	20,4	47	18,0	36	

**Выводы.** Можно предположить, что именно дефекты регуляторных генов, таких как PPARs, являются причиной каскада метаболических и гормональных нарушений при СПКЯ. Результаты исследования помогут оптимизировать тактику ведения пациенток с бесплодием, индивидуализировано подходить к прогнозированию развития нарушений репродуктивной функции у женщин, а также проводить профилактические мероприятия у генетически предрасположенных девушек-подростков и женщин.

#### Список использованных источников

- Berger, J., Moller, D. The mechanisms of action of PPARs. /J. Berger, D. Moller //Annual Rev. Med.– 2002. – №53. – P. 409–35.
- San Millan, J. L., Escobar-Morreale, H.F. 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.// Clinical Endocrinology. – 2010. – Vol.72. – P. 383–392.
- Лебедь, Т.Л. Молекулярно-генетическое типирование полиморфизмов. Сборник методических рекомендаций / Т.Л. Лебедь, П.М. Лазарев, И.Н. Гейчук. – Пинск: ПолесГУ, 2011. – 72 с.
- Ружило, О.С. Влияние полиморфных вариантов генов рецепторов, активирующих пролиферацию пероксисом PPAR $\alpha$  и PPARC1A на развитии синдрома поликистозных яичников / О.С. Ружило, Т.С. Дивакова // Вестник Витебского государственного медицинского университета. – 2013. – № 3. – С. 78–83.