

Роль полиморфизма Pro12Ala в гене PPAR γ в формировании нарушений репродуктивной системы у женщин с гиперандрогенией

Азизова Г. Д., Асатова М.М.¹

Аннотация: В исследовании пациенты были разделены на две группы : основную группу, куда вошли 98 женщин от 18 до 35 лет с клиническими и биохимическими признаками гиперандрогении и патологией репродуктивной системы, в котором объединены две группы заболеваний: I – подгруппу составили 56 пациентов с СПКЯ и во II- подгруппу вошли 42 женщин с НФ ВГКН и контрольную группу вошли 92 условно здоровых женщин идентичного возраста без клинических и биохимических признаков гиперандрогении и нормальной репродуктивной системой. По результатам генетических исследований частот встречаемости аллелей и генотипов полиморфизма Pro12Ala гена PPAR γ , доля носителей неблагоприятного аллеля Ala ($\chi^2=14.6$; $p=0.01$), и генотипа Pro/Ala ($\chi^2=4.4$; $p=0.05$) оказалась значимо больше среди пациенток с СПКЯ по сравнению группы контроля и рассчитанный риск развития СПКЯ при носительстве аллеля Ala (OR=4.3;95% CI:2.02 – 8.94) и генотипа Pro/Ala (OR=4.2;95% CI:1.73-10.17) значимо увеличивается более чем в 4 раз, в то время как у пациенток с НФ ВГКН, частота аллелей и генотипов данного локуса не значимо различаются в сравнении с контрольной группой.

Ключевые слова: Гиперандрогения (ГА) относится к числу значимых причин нарушения репродуктивной функции у женщин, частота которой колеблется в пределах от 4 до 18 % [1,7,8]. Частота бесплодия составляет от 46-77 %, а неразвивающийся беременности от 21-32%. [10, 12] К наиболее распространенным наследственным эндокринным заболеваниям, вызывающим нарушение работы репродуктивной системы, относится синдром поликистоза яичников (СПКЯ) и неклассическая форма врожденной дисфункции коры надпочечников (нфВДКН) [8,11,12,13]. Особое значение в этиопатогенезе СПКЯ и НФ ВГКН отводится генетической предрасположенности [9].

Актуальность. Гиперандрогения (ГА) относится к числу значимых причин нарушения репродуктивной функции у женщин, частота которой колеблется в пределах от 4 до 18 % [1,7,8]. Частота бесплодия составляет от 46-77 %, а неразвивающийся беременности от 21-32%. [10, 12] К наиболее распространенным наследственным эндокринным заболеваниям, вызывающим нарушение работы репродуктивной системы, относится синдром поликистоза яичников (СПКЯ) и неклассическая форма врожденной дисфункции коры надпочечников (нфВДКН) [8,11,12,13]. Особое значение в этиопатогенезе СПКЯ и НФ ВГКН отводится генетической предрасположенности [9]. Очень много исследований посвященных изучению генетической предрасположенности при СПКЯ [2,3,4,5,6], однако скудные данные при НФ ВГКН.

¹ Республиканский специализированный научно-практический медицинский центр акушерства и гинекологии



Исследование ассоциации генов-кандидатов является наиболее часто используемым подходом среди современных генетических исследований заболеваний человека.

Как уже нам известно, СПКЯ характеризуется нарушением обмена веществ, которое тесно связано с ИР, ожирением и метаболическим синдромом [8]. Следовательно, гены влияющие на ИР, такие как гены из семейства PPAR (рецепторы, активирующие пролиферацию пероксисом), участвующих в нескольких метаболических процессах, включая углеводный и липидный обмен, играют важную роль в этиопатогенезе при СПКЯ, однако мы не нашли данные указывающие на изучение этих генов при НФ ВГКН. В настоящее время генотипирование является важным диагностическим средством для выяснения большинства заболеваний.

Чтобы получить новое представление о роли, которую генетическая изменчивость PPAR может играть в патогенезе гиперандрогенных состояниях, мы провели оценку полиморфизма гена гамма-рецептора, активирующий пролиферацию пероксисом (PPARG). PPARG, представляет собой активируемый лигандом фактор транскрипции, расположенный на хромосоме 3p24.2-p25 [3,4]. Этот ген влияет на дифференцировку адипоцитов, играет роль в регуляции чувствительности к инсулину, регулирует энергетический, жировой и углеводный обмен.

Цель исследования: Изучить частоту встречаемости и роль полиморфизма Pro12Ala в гене PPARG в формировании нарушений репродуктивной функции у женщин с гиперандрогенией яичникового и надпочечникового генеза.

Материал и методы исследования. Дизайном нашего исследования явилось исследование «случай-контроль» (case-control study)-это тип обсервационного наблюдения, в котором две исследуемые группы: у которых есть заболевание («случай») и участников, у которых оно отсутствует («контроль»).

В результате этого наши пациенты были разделены на две группы: основную группу, куда вошли 98 женщин от 18 до 35 лет с клиническими и биохимическими признаками гиперандрогении и патологией репродуктивной системы, в которой объединены две группы заболеваний: I – подгруппу составили 56 пациентов с СПКЯ и во II- подгруппу вошли 42 женщины с НФ ВГКН и контрольную группу вошли 92 условно здоровых женщин идентичного возраста без клинических и биохимических признаков гиперандрогении и нормальной репродуктивной системой.

Генотипирование полиморфизма Pro12Ala в гене PPARG осуществляли путем ПЦР на программируемых термоциклерах CG-1-96 «CorbettResearch» (Австралия) и 2720 «AppliedBiosystems» (США), с использованием тестсистем «MedLab» (Россия), согласно инструкции производителя.

Для ПЦР исследования были использованы следующие реактивы: набор реагентов для выделения ДНК «АмплиПрайм Рибо-Преп» (ООО «Некст Био»), набор реагентов PCRCore (Isogen, Россия) для постановки реакции ПЦР в реальном времени, агароза, бромфенол-синий, этидиум бромид, маркер (100 т.н.п., Синтол), трис для ТВЕ буфер, ЭДТА, 70% и 96% этиловый спирт, дистиллированная вода, SYBR-Green (Синтол, Россия). Праймеры и зонды (Россия, Синтол).

Результаты исследования и их обсуждение. Полиморфный локус Pro12Ala гена PPARG, влияющий на уровень экспрессии рецептора, активирующий пролиферацию пероксисом гамма, имеет выраженную этническую специфику, однако в информационных базах, данные по ассоциации с метаболическими нарушениями в том числе с СПКЯ немногочисленны, а в республике Узбекистане практически не представлены, что и определило целью настоящего исследования.



Нами был проведен сравнительный анализ наблюдаемых и ожидаемых частот генотипов соответствия распределений закону Харди-Вайнберга полиморфизма Pro12Ala гена PPARG в исследованных группах пациентов и контроля представлены в таблицах № 1

Таблица №1

Ожидаемые и наблюдаемые частоты распределения генотипов локуса по PxB при полиморфизме Pro12Ala в гене PPARG в основной и контрольных группах.

Основная группа					
Аллели	Частота аллелей				
Pro	0,87				
Ala	0,13				
Генотипы	Частота генотипов		χ^2	p	Df
	наблюдаемая	ожидаемая			
Pro/Pro	0,78	0,76	0,03		
Pro/Ala	0,19	0,22	0,36		
Ala/Ala	0,03	0,02	1,24		
Всего	1	1	1,63	0,192	1

Контрольная группа					
Аллели	Частота аллелей				
Pro	0,95				
Ala	0,05				
Генотипы	Частота генотипов		χ^2	p	Df
	наблюдаемая	ожидаемая			
Pro/Pro	0,9	0,89	0,01		
Pro/Ala	0,09	0,1	0,22		
Ala/Ala	0,01	0	1,95		
Всего	1	1	2,18	0,142	1

Как следует из таблицы №1., показатели частоты распределения генотипов по PxB полиморфного локуса Pro12Ala гена PPARG в основной группе женщин показали, что наблюдаемая частота генотипов Pro/Pro встречалась в 78 %, Pro/Ala– в 19 % и Ala/Ala– в 3 % соответственно, тогда как ожидаемая частота генотипов группы генотипов Pro/Pro обнаружены в 76 %, Pro/Ala– 22 % и Ala/Ala– 2 % случаев. В группе контроля, наблюдаемая частота генотипов Pro/Pro составила 90 %, Pro/Ala– 9 % и Ala/Ala– 1 % соответственно, тогда как ожидаемая частота генотипов Pro/Pro обнаружили в 89 %, генотип Pro/Ala– 10 % и Ala/Ala– 0 % случаев.

Таблица 2.

Различие между ожидаемой и наблюдаемой частотами гетерозиготности полиморфизма гена Pro12Ala гена PPARG

Группы	Гетерозиготность		D*
	наблюдаемая (N _{obs})	ожидаемая (N _{exp})	



Основная группа	0,19	0,22	-0,13
Контрольная группа	0,09	0,1	-0,15

Примечание: $D^* = (H_o - H_e) / H_e$

Наблюдаемое, т.е. фактическое распределение сочетаний Pro12Ala гена PPARG незначительно ниже, по сравнению с ожидаемым (19 против 22 соответственно). Относительное отклонение D наблюдаемой гетерозиготности от ожидаемой в основной группе больных оказалось отрицательной т.е., $D = -0,13$. Тогда как в группе контроля распределение сочетаний Pro12Ala гена PPARG в ожидаемой группе оказалось ниже (9 против 10 соответственно). Отклонение D наблюдаемой гетерозиготности от ожидаемой оказалось отрицательной, т.е. $D = -0,15$ (таблица 2).

Согласно полученным данным в распространенности генотипов полиморфного локуса Pro12Ala гена PPARG в группе больных с гиперандрогенией яичникового и надпочечникового генеза и контрольной выборке не выявлен сдвиг равновесия, т.е., эмпирическое распределение генотипов соответствовало равновесию Харди-Вайнберга (таблицы № 1 и 2.).

Таким образом, распределение эмпирических и теоретически-ожидаемых частот полиморфизма Pro12Ala гена PPARG как в популяционной, так и в исследованных выборках пациенток с СПКЯ и НФ ВГКН находятся в равновесии законом Харди-Вайнберга, что свидетельствует репрезентативность полученных нами данных. Эти результаты позволят нам провести анализ ассоциативной связи данного полиморфного локуса с формированием метаболических нарушений и развитием патологии приводящих к нарушению репродуктивной функции у женщин с гиперандрогенией яичникового и надпочечникового генеза.

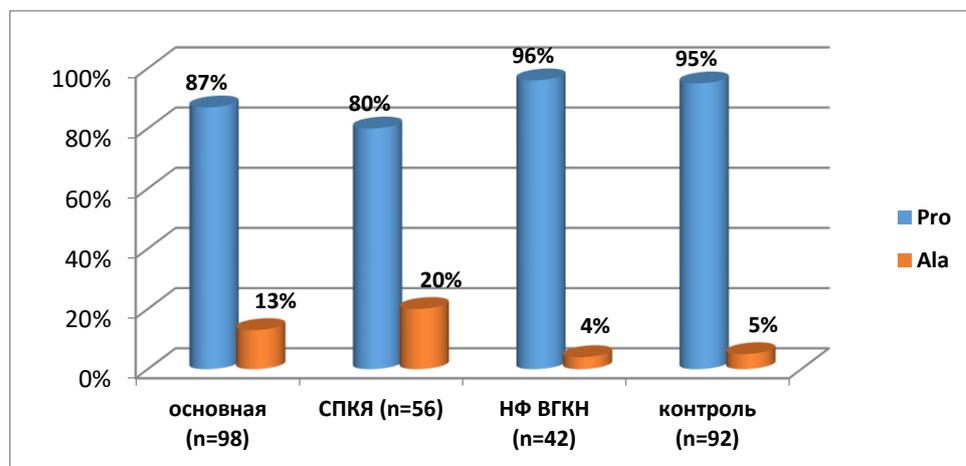


Рисунок 1. Частота распределения аллелей полиморфизма Pro12Ala в гене PPARG в группах пациентов и контроля

В результате проведенных исследований полиморфизма Pro12Ala гена PPARG, которая участвует в формировании патологии приводящих к нарушению репродуктивной функции, в основной и контрольной группах была получена общая картина распределения аллелей и генотипов, продемонстрированная на рисунке 1 и 2.

Частота распределения в гене Pro и Ala аллелей полиморфизма rs 1801282 гена PPARG в основной группе (для Pro) составила 0,87 и (для Ala) – 0,13 (в подгруппах с СПКЯ 0,80 и 0,2, с НФ ВГКН 0,96 и 0,04 соответственно), в контрольной же группе – 0,95 и 0,05 соответственно (рисунок 1.)



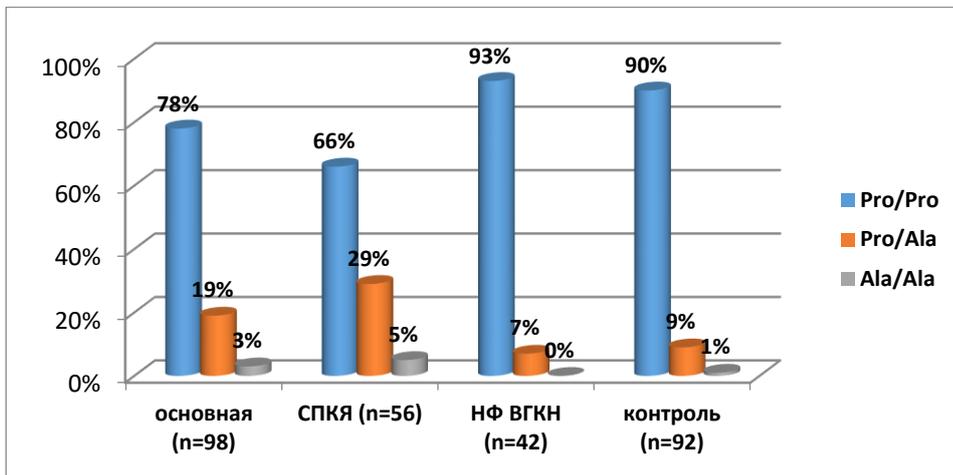


Рисунок 2. Частота распределения генотипов полиморфизма Pro12Ala в гене PPARG в группах пациентов и контроля

Преобладающим в исследованных группах оказался дикий гомозиготный генотип Pro/Pro, его частота в основной группе колебалась от 0,78, в группе с СПКЯ 0,66, с НФ ВГКН до 0,93, в группе контроля 0,90. Частота гетерозиготного генотипа Pro/Ala в основной и контрольной группах составила 0,19 и 0,09, в подгруппах с СПКЯ и НФ ВГКН его частота составила 0,29 и 0,07, соответственно. Частота неблагоприятного гомозиготного генотипа Ala/Ala в основной группе составила 0,03, в контрольной группе - 0,01, в подгруппах с СПКЯ и НФ ВГКН его частота составила 0,05 и 0,0, соответственно. При сравнении частот генотипов и аллелей данного локуса точным тестом Фишера различия оказались статистически не достоверными ($p > 0.05$).

Таблица 3

Различия в частоте аллельных и генотипических вариантов полиморфизма Pro12Ala в гене PPARG в основной и контрольной группах пациентов.

Аллели и генотипы	Количество обследованных аллелей и генотипов				χ^2	p	RR	95% CI	OR	95% CI
	Основная группа		Контрольная группа							
	n=98	%	n=92	%						
Pro	171	87,2	174	94,6	6,1	0,03	0,9	0,58 - 1,46	0,4	0,19 - 0,83
Ala	25	12,8	10	5,4	6,1	0,03	1,1	0,38 - 3,09	2,5	1,21 - 5,34
Pro/Pro	76	77,6	83	90,2	5,6	0,03	0,9	0,5 - 1,48	0,4	0,17 - 0,85
Pro/Ala	19	19,4	8	8,7	4,4	0,05	2,2	1,26 - 3,95	2,5	1,07 - 5,97
Ala/Ala	3	3,1	1	1,1	0,9	0,40	2,8	0,9 - 8,83	2,9	0,32 - 25,52

При сравнении распределения частот генотипов локуса Pro12Ala гена PPARG установлено достоверное различие между основной группой и контрольной выборкой (таблица № 3). В основной группе частота дикого аллеля Pro составила 87.2% и в группе контроля 94.6% ($\chi^2=6.1$; $p=0.03$) (табл. 3). В основной группе неблагоприятный аллель Ala был выявлен статистически чаще в 2,6 раза у 13% пациенток, в контрольной группе частота данного аллеля составила -5% ($\chi^2=6.1$; $p=0.03$).

Исходя из полученных нами результатов о распределении частот аллелей и генотипов полиморфного локуса Pro12Ala гена PPARG, риск развития заболевания, приводящая к нарушению репродуктивной функции, значимо возрастает у женщин-носителей минорного



аллельного варианта Ala (OR=2.5 при 95%CI:1.21-5.34). Носительство аллельного варианта Pro в гене PPARG, напротив, связано с пониженным риском развития данной патологии (OR=0.6 при 95%CI: 0,38 - 0,88). В основной группе частота встречаемости дикого генотипа Pro/Pro полиморфизма Pro12Ala гена PPARG составила 78%, в то время как в контрольной группе у 90 %. Расчет шанса обнаружения показал, что вероятность формирования нарушений углеводного и жирового обмена, приводящая к нарушению репродуктивной функции у женщин, имеющих в генотипе функционально благоприятного варианта Pro/Pro статистически достоверно ниже, чем при других неблагоприятных генотипических вариантах данного полиморфизма гена PPARG ($\chi^2=5.6$; $p=0.03$), на основании чего можно сделать предположение о том, что данный генотип ассоциирован с протективным эффектом в отношении формирования метаболических нарушений приводящих развитию патологии у женщин (OR=0.4; 95%CI:0.17-0.85).

Неблагоприятный гетерозиготный генотип Pro/Ala напротив чаще обнаруживали в основной группе пациенток – в 19.4 %, по сравнению с 8.7 % в группе контроля ($\chi^2=4.4$; $p=0.05$). Гомозиготный генотип Ala/Ala при практически равномерном распределении незначимо чаще был выявлен в основной группе – в 3.1 %, относительно контрольной группы, который составил 1.1 % ($\chi^2=0.9$; $p=0.40$). Согласно коэффициенту соотношения шансов, риск развития нарушения углеводного и жирового обмена у носителей функционально неблагоприятных гетеро/гомозиготных носителей полиморфизма Pro12Ala гена PPARG увеличивается в 2.5 (OR=2.5 при 95%CI:1.07-5.97) и 2.9 (OR=2.9; 95%CI:0.32-25.52) раза соответственно.

Таблица 4

Различия в частоте аллельных и генотипических вариантов полиморфизма Pro12Ala в гене PPARG в группах с СПКЯ и контроля.

Аллели и генотипы	Количество обследованных аллелей и генотипов				χ^2	P	RR	95%CI	OR	95%CI
	СПКЯ		Контрольная группа							
	n=56	%	n=92	%						
Pro	90	80,4	174	94,6	14,6	0,01	0,8	0,48 - 1,49	0,2	0,11 - 0,49
Ala	22	19,6	10	5,4	14,6	0,01	1,2	0,42 - 3,27	4,3	2,02 - 8,94
Pro/Pro	37	66,1	83	90,2	13,2	0,01	0,7	0,35 - 1,51	0,2	0,09 - 0,49
Pro/Ala	16	28,6	8	8,7	10,1	0,01	3,3	1,56 - 6,93	4,2	1,73 - 10,17
Ala/Ala	3	5,4	1	1,1	2,4	0,20	4,9	1,51 - 16,13	5,2	0,65 - 40,73

Учитывая высокий риск формирования метаболических нарушений, приводящих к нарушению репродуктивной функции, при носительстве неблагоприятного аллельного варианта полиморфизма Pro12Ala гена PPARG, мы проанализировали влияние данного локуса на характер течения патологии у женщин, определяемый тяжестью заболевания. Подобное разделение основной группы на подгруппы больных и статистический анализ частоты аллельных и генотипических вариантов данного полиморфизма усиливает значения OR, а также, значительно повышает степень значимости, и позволяет более точно оценить уровень ассоциированности в подгруппах.

Согласно результатам генотипирования, дикий аллель Pro встречался достоверно реже в группе пациенток с СПКЯ в отличие от группы контроля (80.4 % против 94.6 % соответственно;



$\chi^2=14,6$; $p=0.01$) (табл.4). При этом показатель соотношения шансов обнаружения данного аллеля в группе пациенток с СПКЯ составила ниже 1, т.е., 0.2 (OR=0.2; 95%CI:0.11-0.49).

Доля носителей неблагоприятного аллеля Ala оказалась значимо в 3,6 раза выше среди пациенток с СПКЯ по сравнению группы контроля (19.6% против 5.4%, соответственно: $\chi^2=14.6$; $p=0.01$). Расчитанный риск развития СПКЯ при носительстве данного аллеля значимо увеличивается более чем в 4 раз (OR=4.3;95%CI:2.02 – 8.94). При анализе распределения частот генотипов также отмечалось значимое увеличение доли носителей дикого генотипа Pro/Pro у представителей популяционной выборки по сравнению подгруппы больных с СПКЯ (90.2 % против 66.1 %, соответственно $\chi^2=13.2$; $p=0.01$; OR=0.2; 95%CI:0.09-0.49). При изучении частот встречаемости генотипов полиморфизма Pro12Ala гена PPARC, также отмечалось значимое увеличение доли носителей неблагоприятного генотипа Pro/Ala и в 4.2 раз в подгруппе пациенток с СПКЯ по сравнению контрольной группой (19 % и 9 % соответственно; $\chi^2=4.4$; $p=0.05$). При этом показатель соотношения шансов обнаружения данного генотипа составила OR=4.2, при доверительном интервале - 95%CI:1.73-10.17.

Интересно отметить, что доля носителей неблагоприятного гомозиготного генотипа Ala/Ala оказалась незначимо (тенденция) больше среди пациенток с СПКЯ (5 %) по сравнению контрольной группы (1 %). Однако подобные отличия достигли только заявленного уровня статистической тенденции при $\chi^2=2.4$ и $p=0.2$, что связано с малочисленностью носителей данного генотипа. Несмотря на это, показатель соотношения шансов обнаружения данного генотипического варианта гена PPARC в подгруппе больных с СПКЯ оказалась очень высокой и составила -OR=5.2 при доверительном интервале - 95%CI: 0,65–40.73.

Таблица 5

Различия в частоте аллельных и генотипических вариантов полиморфизма Pro12Ala в гене PPARC в группах пациентов с НФ ВГКН и контроля.

Аллели и генотипы	Количество обследованных аллелей и генотипов				χ^2	P	RR	95%CI	OR	95%CI
	НФ ВГКН		Контрольная группа							
	n=42	%	n=92	%						
Pro	81	96,4	174	94,6	0,4	0,6	1,0	0,14 - 7,36	1,6	0,42 - 5,74
Ala	3	3,6	10	5,4	0,4	0,6	1,0	0,53 - 1,8	0,6	0,17 - 2,38
Pro/Pro	39	92,9	83	90,2	0,2	0,7	1,0	0,14 - 7,5	1,4	0,36 - 5,47
Pro/Ala	3	7,1	8	8,7	0,1	0,8	0,8	0,12 - 5,82	0,8	0,2 - 3,2
Pro	81	96,4	174	94,6	0,4	0,6	1,0	0,14 - 7,36	1,6	0,42 - 5,74

Выявлено статистически не значимое различие при сравнении частот аллелей и генотипов полиморфизма Pro12Ala в гене PPARC среди подгруппы пациенток с НФ ВГКН и в контрольной группе. Результаты анализа распределения частот генотипов и аллелей данного генетического локуса представлены в таблице № 5. Согласно результатам генотипирования доля аллеля Pro была незначимо больше в группе пациентов с НФ ВГКН, составляя – 96.4 %, по сравнению с 94.6 % среди условно-здоровых лиц ($\chi^2=0.4$; $p=0.6$; OR=1.6; 95%CI: 0.42–5.74). Неблагоприятный аллель Ala незначимо реже в 3.6 %, выявляли среди пациенток с НФ ВГКН, относительно контрольной группы, где его частота составила 5.4 % ($\chi^2=0.4$; $p=0.6$; OR=0.6; 95%CI:0,17 –2.38).



Доля выявления генотипа Pro/Pro в группе с НФ ВГКН составила 92.9%, что было статистически незначимо чаще, чем 90.2% в контрольной группе ($\chi^2=0.2$; $p=0,7$; $OR=1.4$; $95\%CI:0,36-5.47$). В противоположность этому, частота выявления генотипа Pro/Ala была статистически незначимо меньше, чем в группе контроля, составляя 7.1% и 8.7% соответственно ($\chi^2=0.1$; $p=0.80$; $OR=0.8$; $95\%CI:0.2-3.2$).

Таблица 6

Различия в частоте аллельных и генотипических вариантов полиморфизма Pro12Ala в гене PPARG в группах пациентов с СПКЯ и НФ ВГКН

Аллели и генотипы	Количество обследованных аллелей и генотипов				χ^2	P	RR	95%CI	OR	95%CI
	СПКЯ		НФ ВГКН							
	n=5 6	%	n=4 2	%						
Pro	90	80,4	81	96,4	11,1	0,01	0,8	0,56 - 1,24	0,2	0,05 - 0,46
Ala	22	19,6	3	3,6	11,1	0,01	1,2	0,15 - 9,83	6,6	2,18 - 19,99
Pro/Pro	37	66,1	39	92,9	9,9	0,01	0,7	0,41 - 1,24	0,1	0,05 - 0,49
Pro/Ala	16	28,6	3	7,1	7,1	0,01	4,0	2,26 - 7,09	5,2	1,54 - 17,56
Pro	90	80,4	81	96,4	11,1	0,01	0,8	0,56 - 1,24	0,2	0,05 - 0,46

В таблице № 6, представлены результаты сравнительного анализа частот распределения аллелей и генотипов данного полиморфного локуса в подгруппах пациенток с СПКЯ и НФ ВГКН.

Согласно результатам генотипирования полиморфизма Pro12Ala в гене PPARG, установлено значимое возрастание частоты минорного аллеля Ala почти в 5,5 раз среди пациенток с СПКЯ по сравнению подгруппы больных с НФ ВГКН 19.6 % против 3.6 %, соответственно ($\chi^2=11.1$; $p=0.01$; $OR=6.6$; $95\%CI:2.18-19.99$). Вместе с тем, доля носителей дикого аллеля Pro ассоциированного с нормальной продукцией соответствующего фермента, оказалась достоверно больше среди пациенток с НФ ВГКН по сравнению подгруппы 96.4 % против 80.4 %, соответственно ($OR=0.2$; $95\%CI:0.05-0.46$).

При изучении частоты распределения генотипов, доминантный генотипа Pro/Pro в группе больных с НФ ВГКН статистически незначимо превосходила частоту его выявления в группе пациентов с СПКЯ составляя 93 % и 66 % соответственно ($\chi^2=9.9$; $p=0,01$; $RR=0,7$; $95\%CI: 0,41 - 1,24$; $OR=0,1$; $95\%CI: 0,05 - 0,49$). Гетерозиготный генотип Pro/Ala в 5.2 раза реже выявляли в подгруппе больных с НФ ВГКН, в отличие от подгруппы пациентов с СПКЯ (7.1% против 28.6%; $\chi^2=7.1$; $p=0.01$; $OR=5.2$; $95\%CI:1.54-17.56$). Неблагоприятный гомозиготный генотип Pro/Pro чаще – в 96.4 % случаев выявляли в группе больных с НФ ВГКН, в отличие от 80.4 % в группе пациентов с СПКЯ ($\chi^2=11.1$; $p=0.01$; $OR=0.2$; $95\%CI: 0,05-0.46$).

Таким образом статистически значимые различия распределения аллелей и генотипов в группах пациенток с СПКЯ и женщин без данной патологии свидетельствуют о достоверной ассоциации полиморфного маркера Pro12Ala гена PPARG с патогенезом формирования метаболических нарушений, приводящих к нарушению репродуктивной системы. При этом носительство доминантного аллеля Pro и связанный с ним генотип Pro/Pro ассоциировано со сниженным риском развития СПКЯ у женщин и напротив, носительство неблагоприятного



аллеля Ala связанные с ним генотипы Pro/Ala и Ala/Ala являются фактором риска развития данной патологии ($OR > 1$).

При этом, следует отметить, что неблагоприятный эффект данного полиморфного варианта имеет место только у пациенток с СПКЯ, в то время как у пациенток с НФ ВГКН, частота аллелей и генотипов данного локуса не значимо различаются в сравнении с контрольной группой. Эти данные могут свидетельствовать о возможном рецессивном (менее сильном) эффекте функционально неблагоприятных генотипических вариантов Pro/Ala и Ala/Ala полиморфизма Pro12Ala гена PPAR γ в отношении манифестации НФ ВГКН, и доминантном эффекте данных генотипов в отношении развития СПКЯ. Поскольку, это одна из малочисленных работ по изучению связи между геном PPAR γ и риском формирования нарушений репродуктивной функции у женщин с гиперандрогенией яичникового и надпочечникового генеза, чтобы окончательно подтвердить наши выводы, считаем необходимым проведение расширенного исследования весь кластер генов регуляторов жирового и углеводного обмена и синергично взаимодействующих с ним других эпигенетических факторов.

Таким образом, доля носителей неблагоприятного аллеля Ala оказалась значимо больше среди пациенток с СПКЯ по сравнению группы контроля (19.6% против 5.4%, соответственно: $\chi^2=14.6$; $p=0.01$). Расчитанный риск развития СПКЯ при носительстве данного аллеля значимо увеличивается более чем в 4 раз ($OR=4.3$; 95% CI: 2.02 – 8.94). При изучении частот встречаемости генотипов полиморфизма Pro12Ala гена PPAR γ , также отмечалось значимое увеличение доли носителей неблагоприятного генотипа Pro/Ala и в 4.2 раз в подгруппе пациенток с СПКЯ по сравнению контрольной группой (19.4% и 8.7% соответственно; $\chi^2=4.4$; $p=0.05$). При этом показатель соотношения шансов обнаружения данного генотипа составила $OR=4.2$, при доверительном интервале - 95% CI: 1.73-10.17.

Выводы: Выявлена значимая взаимосвязь между риском развития СПКЯ и носительством неблагоприятного аллеля Ala полиморфизма Pro12Ala гена PPAR γ . Риск развития заболевания при носительстве данного аллельного варианта достоверно увеличивается более чем в 4 раз ($OR=4.3$; 95% CI: 2.02 – 8.94). При изучении частот встречаемости генотипов полиморфизма Pro12Ala гена PPAR γ , отмечалось значимое увеличение в 4.2 раза доли носителей неблагоприятного генотипа Pro/Ala в подгруппе пациенток с СПКЯ по сравнению контрольной группой ($\chi^2=4.4$; $p=0.05$), в то время как у пациенток с НФ ВГКН, частота аллелей и генотипов данного локуса не значимо различаются в сравнении с контрольной группой.

Литература:

1. Azziz R., Carmina E., Chen Z., Dunaif A., et al. Polycystic ovary syndrome // Nat Rev Dis Primers. — 2016; 2: 16057.
2. Bidzinska-Speichert B, Lenarcik A, Tworowska-Bardzinska U, Slezak R, Bednarek-Tupikowska G, Milewicz A, et al. Pro12Ala PPAR gamma2 gene polymorphism in women with polycystic ovary syndrome. Ginekol Pol. 2011;82(6):426–9.
3. Chae S.J., Kim J.J., Choi Y.M., Kim J.M., Cho Y.M., Moon S.Y. Peroxisome proliferator-activated receptor-gamma and its coactivator-1alpha gene polymorphisms in Korean women with polycystic ovary syndrome. Gynecol Obstet Invest. 2010;70(1):1–7.
4. Christopoulos P, Mastorakos G, Gazouli M, Deligeoroglou E, Katsikis I, Diamanti-Kandarakis E, et al. Peroxisome proliferator-activated receptor-gamma and -delta polymorphisms in women with polycystic ovary syndrome. Ann N Y Acad Sci. 2010;1205:185–91.



5. Dasgupta S, Sirisha P, Neelaveni K, Anuradha K, Sudhakar G, Reddy B.M. Polymorphisms in the IRS-1 and PPAR-gamma genes and their association with polycystic ovary syndrome among South Indian women. *Gene*. 2012;503(1):140–6.
6. Day F.; Karaderi T.; Jones M.R.; Meun C.; He C.; Drong A.; Kraft P.; Lin N.; Huang, H.; Broer, L.; et al. Large-scale genome-wide meta-analysis of polycystic ovary syndrome suggests shared genetic architecture for different diagnosis criteria. *PLoS Genet*. 2018, 14, e1007813.
7. Glueck C.J. ;Goldenberg N. Characteristics of obesity in polycystic ovary syndrome: Etiology, treatment and genetics. *Metabolism* 2019, 92, 108–120. [CrossRef]
8. Lee M.-H.; Yoon J.-A.; Kim H.-R.; Kim Y.S.; Lyu S.W.; Lee B.S.; Song H.; Choi D.H. Hyperandrogenic Milieu Dysregulates the Expression of Insulin Signaling Factors and Glucose Transporters in the Endometrium of Patients With Polycystic Ovary Syndrome. *Reprod. Sci.* 2019, 4, 1637–1647. [CrossRef]
9. Mykhalchenko K.; Lizneva D.; Trofimova T.; Walker W.; Suturina L.; Diamond M.P.; Azziz R. Genetics of polycystic ovary syndrome. *Expert Rev. Mol. Diagn.* 2017, 17, 723–733. [CrossRef] [PubMed]
10. Neven A.CH, Laven J., Teede H.J., Boyle J.A. A Summary on Polycystic Ovary Syndrome: Diagnostic Criteria, Prevalence, Clinical Manifestations, and Management According to the Latest International Guidelines. *Semin Reprod Med*. 2018;36(1):5-1.
11. Rosenfield R.L., Ehrmann D.A. The pathogenesis of polycystic ovary syndrome (PCOS): the hypothesis of PCOS as functional ovarian hyperandrogenism revisited. *Endocr Rev*. 2016;37(5):467-520.
12. Tokmak A, Bodur S, Erkilinc S et al. (2017): The Value of Prostate-Specific Antigen in Diagnosis of Polycystic Ovarian Syndrome in Adolescent Girls. *Journal of Pediatric and Adolescent Gynecology*, [https:// doi. org/ 10. 1016/ j.jpjag.2017.11.004](https://doi.org/10.1016/j.jpjag.2017.11.004).
13. Unfer V, Proietti S, Gullo G et al. (2014): Polycystic Ovary Syndrome: Features, Diagnostic Criteria and Treatments. *Endocrinology & Metabolic Syndrome*, 3(3): 1000136.

