

УЧРЕЖДЕНИЕ ОБРАЗОВАНИЯ
«БЕЛОРУССКИЙ ГОСУДАРСТВЕННЫЙ МЕДИЦИНСКИЙ УНИВЕРСИТЕТ»

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

РУЖИЛО
Ольга Сергеевна

**ВОССТАНОВЛЕНИЕ МЕНСТРУАЛЬНОЙ ФУНКЦИИ
ПРИ СИНДРОМЕ ПОЛИКИСТОЗНЫХ ЯИЧНИКОВ
С УЧЕТОМ ПОЛИМОРФИЗМА ГЕНОВ РЕЦЕПТОРОВ,
АКТИВИРУЕМЫХ ПРОЛИФЕРАТОРАМИ ПЕРОКСИСОМ**

Автореферат
диссертации на соискание ученой степени
кандидата медицинских наук

по специальности 14.01.01 – акушерство и гинекология

Минск 2016

Научная работа выполнена в учреждении образования «Витебский государственный ордена Дружбы народов медицинский университет»

Научный руководитель: **Дивакова Татьяна Семеновна**, доктор медицинских наук, профессор, заведующий кафедрой акушерства и гинекологии факультета повышения квалификации и переподготовки кадров учреждения образования «Витебский государственный ордена Дружбы народов медицинский университет»

Официальные оппоненты: **Герасимович Георгий Игнатьевич**, доктор медицинских наук, профессор, заслуженный деятель науки Республики Беларусь, профессор кафедры акушерства и гинекологии учреждения образования «Белорусский государственный медицинский университет»

Пересада Ольга Анатольевна, доктор медицинских наук, профессор, профессор кафедры акушерства и гинекологии государственного учреждения образования «Белорусская медицинская академия последипломного образования»

Оппонирующая организация: государственное учреждение «Республиканский научно-практический центр «Мать и дитя»

Защита состоится 15 июня 2016 года в 12⁰⁰ на заседании совета по защите диссертаций Д 03.18.01 при учреждении образования «Белорусский государственный медицинский университет» по адресу: 220116, г. Минск, пр-т Дзержинского, 83, e-mail: uchsovets@bsmu.by, тел. 272 55 98.

С диссертацией можно ознакомиться в библиотеке учреждения образования «Белорусский государственный медицинский университет».

Автореферат разослан «____» мая 2016 года.

Ученый секретарь совета
по защите диссертаций,
кандидат медицинских наук



О. Н. Волкова

ВВЕДЕНИЕ

Синдром поликистозных яичников (СПКЯ) является актуальной проблемой гинекологической эндокринологии. Частота синдрома в популяции достигает 15%, у пациентов с эндокринным бесплодием – 50–60% [Сухих Г. Т., 2010; Azziz R., 2003; Teede H., 2010]. 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 [Андреева Е. Н., 2010; Escobar-Morreale H. F., 2004; San-Millan J., 2010]. Завершение международного проекта «Геном человека» по секвенированию и расшифровке генома в 2003 году и разработка методов типирования генетических полиморфизмов позволили приблизиться к пониманию наследственной природы ряда мультифакторных заболеваний. Однако вопрос о влиянии генетических факторов на риск развития и особенности течения СПКЯ остается малоизученным.

Многообразие клинических проявлений СПКЯ затрудняет выбор лечебной тактики для пациентов. Гормональные нарушения при СПКЯ, возникшие в подростковом возрасте, трансформируются в ановуляторное бесплодие в репродуктивном возрасте и ведут к развитию метаболических нарушений и болезней сердечно-сосудистой системы, сахарному диабету 2 типа в период перименопаузы, а также повышают риск развития рака эндометрия, яичников, молочной железы [Михалевич С. И., 2007; Мохорт Т. В., 2012; Уварова Е. Н., 2013; Чернуха Г. Е., 2008].

Проведение работ по анализу полиморфизма 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.

ОБЩАЯ ХАРАКТЕРИСТИКА РАБОТЫ

Связь работы с крупными научными программами (проектами) и темами

Настоящая диссертационная работа выполнена в рамках научно-исследовательской работы УО «Полесский государственный университет» «Разработать технологии тестирования генетической предрасположенности

к мультифакториальным заболеваниям и внедрить в систему первичной профилактики заболеваний» (№ госрегистрации 20100213, дата регистрации: 01.03.2010), инновационного проекта Б14М-041 «Оценить роль генов семейства PPARs в развитии нарушений репродуктивной функции у женщин», финансируемого Белорусским республиканским фондом фундаментальных исследований (№ госрегистрации 20143131, дата регистрации 19.11.2014) и научно-исследовательской работы УО «Витебский государственный ордена Дружбы народов медицинский университет» «Оптимизация реконструктивных и малоинвазивных оперативных методов лечения и ведения периоперационного периода при гинекологической патологии» (№ госрегистрации 20130058, дата регистрации 01.02.2013).

Цель исследования: оценить роль полиморфизмов генов семейства PPARs в развитии синдрома поликистозных яичников (СПКЯ) у женщин репродуктивного возраста и определить эффективность метода восстановления менструальной функции с учетом генетической предрасположенности при наличии и отсутствии ожирения.

Задачи исследования

1. Определить полиморфизмы генов PPARA, PPARGC1A, PPARGC1B, PPARD, PPARG2 у пациентов с СПКЯ и в группе здоровых женщин.

2. Провести сравнительный анализ распределения аллелей и генотипов генов PPARA, PPARGC1A, PPARGC1B, PPARD, PPARG2 у пациентов СПКЯ и в группе здоровых женщин для оценки роли генетических факторов в развитии СПКЯ у женщин репродуктивного возраста.

3. Установить взаимосвязь между ассоциированными с СПКЯ полиморфизмами генов и клиническими, гормональными, метаболическими проявлениями патологии.

4. Оценить эффективность медикаментозной коррекции нарушений менструальной функции в сочетании с модификацией образа жизни при СПКЯ с учетом генетических маркеров при наличии и отсутствии ожирения.

Объект и предмет исследования. Объект исследования – 115 женщин с СПКЯ; 100 практически здоровых женщин.

Предмет исследования – полиморфизмы генов семейства PPARs, клинические, антропометрические, биохимические и гормональные показатели, данные ультразвукового исследования органов малого таза.

Научная новизна

Впервые проведено молекулярно-генетическое исследование полиморфизмов генов семейства PPARs у женщин с СПКЯ (PPARA, PPARGC1A, PPARGC1B, PPARD, PPARG2) и установлена ассоциация полиморфизма G2528C гена PPARA ($\chi^2=13,09$, ОШ 2,21 (95% ДИ 1,43–3,4),

$p < 0,001$) и G1444A гена PPARGC1A ($\chi^2=10,54$, ОШ 1,91 (95% ДИ 1,29–2,84), $p < 0,001$) с развитием СПКЯ у женщин репродуктивного возраста.

Доказана связь генетических маркеров полиморфизма G2528C гена PPARGC1A и G1444A гена PPARGC1A с развитием клинико-гормональных и метаболических проявлений СПКЯ. Аллель А гена PPARGC1A предопределяет высокую степень гиперандрогении и инсулинорезистентности у пациентов с СПКЯ. Полиморфный аллель С гена PPARGC1A способствует преимущественно развитию висцерального ожирения и дислипидемии у пациентов с СПКЯ.

Впервые разработан и апробирован в клинике дифференцированный метод лечения нарушений менструальной функции у женщин с синдромом поликистозных яичников с учетом генотипа, метаболических нарушений и степени гиперандрогении, основанный на использовании ингибитора кишечной липазы орлистата, аналога прогестерона дидрогестерона, комбинированных оральных контрацептивов, включающих прогестаген антиандрогенной направленности дроспиренон, и модификации образа жизни. Применение разработанного метода лечения позволило добиться исчезновения или уменьшения выраженности таких симптомов патологии у пациентов с СПКЯ, как гирсутизм (на 69,8% при ожирении и 71,2% при нормальной массе тела), гиперандрогения (снижение индекса свободных андрогенов на 36,1% и 75% соответственно), увеличение объема яичников (нормализация яичниково-маточного индекса (у 67,4% и 86,4% соответственно). У пациентов с СПКЯ и ожирением частота метаболического синдрома уменьшилась с 41,9% до 18,6% ($\chi^2=12,48$, $p < 0,001$), масса тела снизилась на 6,2% (5,1–7,7). Восстановление менструального цикла достигнуто у 62,8% пациентов с СПКЯ и ожирением и у 84,7% пациентов с СПКЯ и нормальной массой тела.

При генотипе с 1 полиморфным маркером генов PPARGC1A или PPARGC1A чаще имел место полный клинический эффект восстановления регулярного менструального цикла (64,3% при СПКЯ с ожирением и 71,4% при СПКЯ с нормальной массой тела) в сравнении с генотипом, содержащим 2 низкофункциональных аллеля (26,7% и 32,2% соответственно ($\chi^2=27,6$, $p < 0,001$; $\chi^2=28,9$, $p < 0,001$)).

Положения, выносимые на защиту

1. У пациентов с СПКЯ в генотипе чаще присутствуют аллель С полиморфизма G2528C гена PPARGC1A и аллель А полиморфизма G1444A гена PPARGC1A, а также сочетание 2 низкофункциональных аллелей полиморфизмов генов PPARGC1A и PPARGC1A, определяя повышенный риск развития СПКЯ.

2. Аллель С гена PPARGC1A при СПКЯ ассоциирована с висцеральным ожирением (большая ОТ ($p=0,047$) и отношение ОТ/ОБ ($p=0,047$)), а также с дислипидемией. У носителей аллеля С гена PPARGC1A, определяется более

высокий уровень ОХ ($p=0,033$), ТГ ($p=0,03$), ХС-ЛПНП ($p=0,04$) и индекса атерогенности ($p=0,049$) по сравнению с носителями аллеля G.

3. Аллель A гена *PPARGC1A* при СПКЯ ассоциируется с более высоким уровнем в крови общего Т ($p=0,016$), индекса свободных андрогенов ($p<0,001$), понижением концентрации глобулина, связывающего половые стероиды ($p=0,03$), увеличением уровня инсулина ($p=0,044$) и индекса инсулинорезистентности НОМА-IR ($p=0,031$), что свидетельствует о вкладе данного полиморфизма в развитие биохимических признаков гиперандрогении и инсулинорезистентности.

4. Комбинация орлистата и дидрогестерона в комплексе с модификацией образа жизни в лечении пациентов с СПКЯ и ожирением способствует нормализации менструального цикла в 62,8% случаев, снижению массы тела, коррекции гиперандрогемии и дислипидемии. Прием комбинированных оральных контрацептивов, содержащих этинилэстрадиол и дроспиренон у женщин репродуктивного возраста с СПКЯ при нормальной массе тела обеспечивает снижение выраженности биохимических признаков гиперандрогении и восстановление регулярного менструального цикла в 84,7% случаев. Наличие в генотипе 1 низкофункционального аллеля генов *PPARA* или *PPARGC1A*, по сравнению с сочетанием 2 аллелей, ассоциируется с лучшим клиническим эффектом.

Личный вклад соискателя ученой степени

Соискатель совместно с научным руководителем определил цель и задачи исследования. Соискатель самостоятельно провел клиническое обследование, в том числе УЗИ органов малого таза, и ведение пациентов с СПКЯ, выкопировку данных из медицинской документации, забор крови для биохимического исследования и определения гормонов репродуктивной сферы, составление компьютерной базы данных. Автор самостоятельно производил забор буккального эпителия, участвовал в лабораторном определении вида полиморфизмов генов. Соискатель самостоятельно оценил значение генов ядерных рецепторов в развитии клинических форм СПКЯ, на основании чего определил вид комплексного лечения пациентов. Проведена статистическая обработка полученных результатов обследования и лечения с использованием непараметрических методов статистического анализа. Автором лично выполнен подбор и изучение литературы по теме исследования, проведено теоретическое обобщение полученных результатов, формулировка выводов, разработка практических рекомендаций, написана диссертационная работа. Все основные научные результаты, изложенные в диссертации, получены автором лично и отражены в 4 статьях в научных журналах, соответствующих пункту 18 Положения о присуждении ученых степеней и присвоении ученых званий в Республике Беларусь (3 в соавторстве – вклад диссертанта 90%, 1 – без

соавторов, вклад соискателя – 100%), в 13 статьях в материалах научных конференций (8 статей – в соавторстве, вклад диссертанта – 90%, 5 – без соавторов, вклад диссертанта – 100%). В соавторстве разработана инструкция по применению (вклад соискателя – 85%).

Апробация диссертации и информация об использовании ее результатов

Основные результаты диссертации были доложены и обсуждены на XVI Всероссийском научном форуме «Мать и дитя» (г. Москва, Российская Федерация, 2015), где автор награжден дипломом «Лауреат конкурса работ молодых ученых III степени», на 13 Международной научной конференции «Сахаровские чтения 2013 года: экологические проблемы XXI века» (г. Минск, Республика Беларусь, 2013), на II Международном симпозиуме «Метаболический синдром: эксперимент, клиника, терапия» (г. Гродно, Республика Беларусь, 2015), на 69-й, 70-й научных сессиях Витебского государственного медицинского университета «Достижения фундаментальной, клинической медицины и фармации» (г. Витебск, Республика Беларусь, 2014, 2015), на Республиканском семинаре «Школа главного акушера-гинеколога», (г. Бобруйск, Республика Беларусь, 2014), на Республиканской научно-практической конференции с международным участием «Актуальные проблемы медицины» (г. Гомель, Республика Беларусь, 2015), на VI Международной научно-практической конференции «Здоровье для всех» (г. Пинск, Республика Беларусь, 2015).

Разработана инструкция по применению «Метод лечения нарушений менструальной функции у женщин с синдромом поликистозных яичников с учетом генотипа и метаболических нарушений», утвержденная Министерством здравоохранения Республики Беларусь регистрационный № 065-0614, от 17.10.2014., которая внедрена в лечебно-диагностический процесс УЗ «Витебский областной клинический родильный дом», филиалов УЗ «Витебская городская акушерско-гинекологическая поликлиника», УЗ «Пинская центральная поликлиника» филиал «Женская консультация», в учебный процесс кафедры акушерства и гинекологии ФПК и ПК УО «Витебский государственный ордена Дружбы народов медицинский университет», что подтверждено 5-ю актами о внедрении.

Опубликование результатов диссертации

По теме диссертации опубликованы 4 статьи в научных журналах, соответствующих пункту 18 Положения о присуждении ученых степеней и присвоении ученых званий в Республике Беларусь, общим объемом 2,04 авторских листа (81629 печатных знаков); 13 статей в сборниках научных трудов общим объемом 2,1 авторских листа (84037 печатных знаков), инструкция по применению – 0,46 авторского листа (18422 печатных знака).

Общий объем опубликованных материалов – 4,60 авторских листа (184088 печатных знаков).

Структура и объем диссертации

Текст диссертации изложен на 100 страницах компьютерного текста, содержит 34 таблицы и 25 рисунков, которые занимают 31 страницу. Структура диссертации представлена введением, общей характеристикой работы, аналитическим обзором литературы, описанием объектов исследования, методов и оборудования, 3 главами результатов собственного исследования, их обсуждением, заключением. Список литературы насчитывает 208 публикаций, в том числе 73 русскоязычных и 135 иностранных, 18 собственных публикаций соискателя и занимает 20 страниц. Раздел «Приложения» содержит 2 приложения и занимает 13 страниц.

ОСНОВНОЕ СОДЕРЖАНИЕ РАБОТЫ

Для решения поставленных задач проведено обследование и наблюдение 215 женщин. Основную группу составили 115 пациентов с СПКЯ. В группу сравнения вошли практически здоровые женщины без нарушений менструальной функции, клинических признаков гиперандрогении и ожирения. Возраст пациентов с СПКЯ составил 26,0 лет (20,0–31,0) и был сопоставим с возрастом женщин группы сравнения ($p > 0,05$). Диагноз СПКЯ устанавливали в соответствии с критериями «Роттердамского консенсуса по СПКЯ» (2003 г.). На 1 этапе был организован сбор анамнеза, клиническое обследование и молекулярно-генетическое исследование у пациентов с СПКЯ ($n=115$) и женщин группы сравнения ($n=100$). На 2 этапе проводились биохимические и гормональные исследования для выяснения связи полиморфных генетических маркеров с метаболическими и гормональными особенностями СПКЯ у 115 пациентов с СПКЯ и 30 женщин группы сравнения. На 3 этапе для коррекции нарушений менструального цикла основная группа была разделена на две подгруппы в зависимости от величины индекса массы тела (ИМТ) и метода лечения: подгруппа 1 (43 пациента) – женщины с СПКЯ и ожирением ($\text{ИМТ} > 25 \text{ кг/м}^2$), подгруппа 2 (59 пациентов) – женщины с СПКЯ и нормальной массой тела ($\text{ИМТ} 18,5\text{--}25 \text{ кг/м}^2$). Пациенты, имеющие противопоказания и/или отказавшиеся от назначаемого лечения, были исключены из исследования.

Пациентам с СПКЯ и ожирением ($n=43$) назначали программу по снижению веса, включающую модификацию образа жизни и медикаментозное лечение. Рекомендовали умеренно низкокалорийную диету (1350–1850 ккал), содержащую не более 30% калоража в виде жиров и увеличение повседневной физической активности путем выполнения дозированной ходьбы (100–120 шагов в минуту в течение 35–45 минут) 3–5 раз в неделю. Для

уменьшения всасывания жиров в желудочно-кишечном тракте назначали орлистат по 120 мг 3 раза в сутки во время еды в течение 6 месяцев. Для коррекции второй фазы цикла назначали дидрогестерон по 10 мг внутрь 2 раза в сутки с 14 по 25 день цикла. С целью активизации обмена веществ и витаминной коррекции рациона питания использовали поливитаминные препараты, содержащие жирорастворимые витамины (А, D, Е, К).

Пациентам с СПКЯ и нормальной массой тела (n=59) для восстановления менструальной функции назначали низкодозированные комбинированные оральные контрацептивы с антиандрогенным действием, содержащие 30 мкг этинилэстадиола и 3 мг дроспиренона по контрацептивной схеме (21/7) на 6 месяцев.

Всем женщинам проводили клиническое обследование, антропометрию, ультразвуковое исследование органов малого таза на аппарате ProSound Alpha 5 фирмы Алока (Япония), анализ биохимических и гормональных параметров до начала и через 3 и 6 месяцев использования схемы лечения. Пациенты находились под наблюдением в течение 24 месяцев. Клиническую эффективность лечения определяли на основании анализа динамики изменения антропометрических показателей, восстановления регулярного менструального цикла, функции яичников.

В Научно-исследовательской лаборатории лонгитудинальных исследований УО «Полесский государственный университет» проводили выделение ДНК из буккального эпителия, ПЦР (полимеразная цепная реакция) и ПДРФ-анализ (анализ полиморфизмов длин рестрикционных фрагментов). Анализ длины амплифицированных фрагментов и продуктов их рестрикции выполняли электрофоретическим разделением в агарозном геле и геле-документированием в проходящем ультрафиолетовом свете с применением цифровой компьютерной видеосъемки на приборе GDS-8000 («UVP», США).

Определяли уровень гормонов крови в раннюю фолликулиновую фазу на 2–5 день менструального цикла методом иммуноферментного анализа (фолликулостимулирующий гормон (ФСГ), лютеинизирующий гормон (ЛГ), тиреотропный гормон, эстрадиол, пролактин, общий тестостерон (Т), кортизол, 17-ОН-прогестерон, дигидроэпиандростендиона сульфат (реактивы «Хема-Медика» (Российская Федерация)), глобулин, связывающий половые стероиды (ГСПС) (реактивы «DRG», (Германия)). Уровень прогестерона в сыворотке крови оценивали на 21–23 день цикла (реактивы «Хема-Медика» (Российская Федерация)). Рассчитывали индекс свободных андрогенов (ИСА).

Показатели липидного спектра сыворотки крови определяли с использованием реактивов Spinreakt (Испания) на автоматическом биохимическом анализаторе с приставкой для иммуноферментного анализа ChemWell 2910 Combi (США): общий холестерин (ХС), триглицериды (ТГ),

холестерин липопротеидов высокой плотности (ХС-ЛПВП), холестерин липопротеидов низкой плотности (ХС-ЛПНП). Для оценки углеводного обмена определяли уровень глюкозы в сыворотке крови натощак (реактивы Spinreact (Испания)) и уровень иммунореактивного инсулина (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. Статистическую значимость распределения частоты аллелей и генотипов оценивали при построении шестипольных и четырехпольных таблиц сопряженности с помощью критерия χ^2 . В контрольной выборке проводили анализ соответствия распределения равновесию Харди–Вайнберга. Риск развития СПКЯ выражали отношением шансов (ОШ) с 95% доверительным интервалом (ДИ). Для определения значимости различий сопоставляемых величин использовали непараметрические статистические методы (критерии Манна-Уитни, Вилкоксона). Различия считались значимыми при $p < 0,05$.

РЕЗУЛЬТАТЫ СОБСТВЕННЫХ ИССЛЕДОВАНИЙ

Клинико-гормональные и метаболические особенности пациентов с СПКЯ. 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 (Me 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.

Роль полиморфизмов генов рецепторов, активируемых пролифераторами пероксисом, в развитии СПКЯ. Проведен молекулярно-генетический анализ проб буккального эпителия 115 женщин с СПКЯ и 100 практически здоровых женщин на предмет наличия полиморфизмов генов семейства PPARs. Сравнительный анализ распределения аллелей и генотипов полиморфизмов +294Т/С гена PPAR α , Pro12Ala гена PPAR γ 2 и Arg292Ser гена PPAR γ C1B у пациентов с СПКЯ и в группе сравнения не выявил значимых различий ($p > 0,05$) (таблица 1).

Таблица 1. – Сравнительный анализ частоты аллелей и генотипов полиморфизмов генов PPAR α , PPAR γ 2 и PPAR γ C1B у пациентов с СПКЯ и в группе сравнения

Ген	Аллели и генотипы	Частота аллелей и генотипов		χ^2	p
		СПКЯ	Группа сравнения		
PPAR α (rs2016520)	Аллель Т	0,796	0,820	0,41	0,52
	Аллель С	0,204	0,180		
	Генотип Т/Т	0,66	0,680	0,89	0,64
	Генотип Т/С	0,270	0,280		
	Генотип С/С	0,070	0,040		
PPAR γ 2 (rs1801282)	Аллель Pro	0,913	0,880	1,27	0,26
	Аллель Ala	0,087	0,120		
	Генотип Pro/Pro	0,843	0,800	1,26	0,53
	Генотип Pro/Ala	0,139	0,160		
	Генотип Ala/Ala	0,017	0,040		
PPAR γ C1B (rs11959820)	Аллель Arg	0,957	0,980	1,87	0,17
	Аллель Ser	0,043	0,020		
	Генотип Arg/Arg	0,922	0,960	1,79	0,41
	Генотип Arg/Ser	0,070	0,040		
	Генотип Ser/Ser	0,009	0		

Обнаружена связь полиморфизмов G2528C гена PPAR α и G1444A гена PPAR γ C1A с риском развития СПКЯ (таблица 2).

Присутствие аллеля С гена PPAR α в генотипе ассоциировано с СПКЯ, аллель G, напротив, ассоциирован с пониженным риском развития СПКЯ ($p < 0,001$). Также выявлена связь аллеля А гена PPAR γ C1A с риском развития СПКЯ, а аллель G, напротив, связан с пониженным риском развития СПКЯ ($p < 0,001$).

Таблица 2. – Сравнительный анализ частоты аллелей и генотипов полиморфизмов генов PPARGA и PPARGC1A у пациентов с СПКЯ и в группе сравнения

Ген	Аллели и генотипы	Частота аллелей и генотипов		χ^2	p	ОШ	
		СПКЯ	Группа сравнения			значение	ДИ 95%
PPARGA (rs4253778)	Аллель С	0,37	0,21	13,09	0,0003	2,21	1,43–3,40
	Аллель G	0,63	0,79			0,45	0,29–0,70
	Генотип С/С	0,078	0,03	16,20	0,0003	2,75	0,72–10,44
	Генотип G/С	0,583	0,36			2,48	1,43–4,31
	Генотип G/G	0,339	0,61			0,33	0,19–0,57
PPARGC1A (rs8192678)	Аллель G	0,526	0,680	10,54	0,001	0,52	0,35–0,77
	Аллель А	0,474	0,320			1,91	1,29–2,84
	Генотип G/G	0,174	0,420	16,36	0,0003	0,29	0,16–0,54
	Генотип G/A	0,704	0,520			2,20	1,26–3,85
	Генотип A/A	0,122	0,060			2,17	0,80–5,88

При проведении анализа сочетаний 2 ассоциированных с СПКЯ полиморфизмов в генотипе было установлено, что 2 неблагоприятных аллеля имели в генотипе 57% пациентов с СПКЯ и лишь 21% женщин группы сравнения, а благоприятный генотип встречался у 9% и 24% соответственно (рисунок 1). Таким образом, в генотипе пациентов с СПКЯ чаще имеется сочетание 2 неблагоприятных аллелей ($\chi^2=25,3$; $p<0,001$).

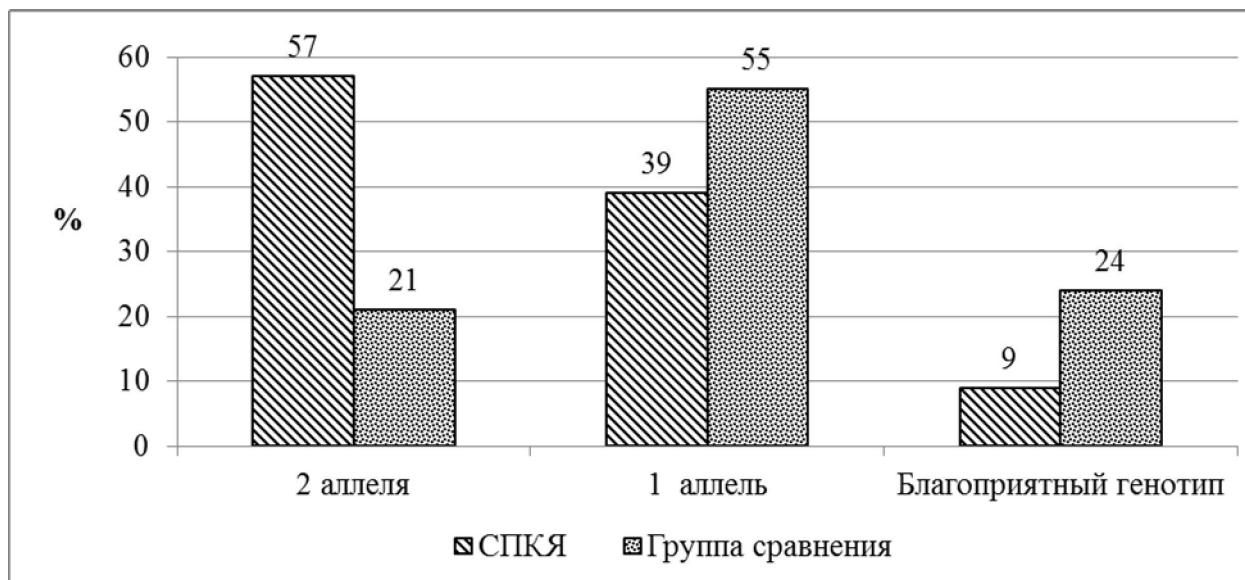


Рисунок 1. – Распределение сочетания аллелей в генотипе у пациентов с СПКЯ и в группе сравнения

Связь генетических маркеров с клинико-гормональными и метаболическими особенностями СПКЯ. Анализ антропометрических данных выявил связь аллеля С (генотип С/С+G/С) гена PPARA с большим показателем ОТ (79 см (67–100) против 74 см (64–95), $p=0,047$) и отношением ОТ/ОБ (0,77 (0,71–0,89) против 0,74 (0,67–0,88), $p=0,047$), что отражает накопление висцерального жира у пациентов при СПКЯ. Связи данного аллеля с избыточной массой тела у пациентов с СПКЯ не выявлено. При оценке показателей липидного спектра сыворотки крови обнаружено, что у пациентов с СПКЯ, носителей полиморфного аллеля С гена PPARA (генотип С/С+G/С) по сравнению с носителями аллеля G (генотип G/G) определяется более высокий уровень ОХ (5,5 мМ/л (4,9–6,0) против 5,3 мМ/л (4,4–5,8), $p=0,033$), ТГ (1,5 мМ/л (1,1–1,9) против 1,2 мМ/л (0,8–1,8), $p=0,03$), ХС-ЛПНП (3,5 мМ/л (2,7–4,1) против 3,3 мМ/л (2,1–4,1), $p=0,04$) и индекса атерогенности (3,0 (2,0–4,5) против 2,4 (1,4–4,6), $p=0,049$). Анализ фенотипических проявлений СПКЯ у носителей полиморфных аллелей PPARGC1A выявил связь аллеля А (генотип G/A+A/A) с гиперхолестеринемией (повышение уровня ОХ (5,5 мМ/л (4,8–6,0) против 4,9 мМ/л (4,3–6,0), $p=0,015$), ХС-ЛПНП (3,4 мМ/л (2,5–4,1) против 2,8 мМ/л (2,2–4,0), $p=0,009$)), что влияет на развитие инсулинорезистентности (повышение уровня инсулина (16,8 мкМЕ/мл (11,2–23,4) против 13,1 мкМЕ/мл (9,7–24,0), $p=0,044$), НОМА-IR (3,73 (2,49–5,14) против 2,85 (2,06–5,01), $p=0,031$)).

Анализ взаимосвязи гормональных показателей с вариантами гена PPARGC1A в группе пациентов с СПКЯ показал, что имела место взаимосвязь аллеля А (генотип G/A+A/A) по сравнению с аллелем G (генотип G/G) гена PPARGC1A с увеличением биохимических признаков гиперандрогении: повышенным уровнем Т общего (2,9 нмоль/л (1,8–4,2) против 2,4 нмоль/л (1,1–3,3), $p=0,016$), ИСА (7,3% (5,3–12,2) против 5,7% (2,4–7,8), $p<0,001$) и пониженным уровнем ГСПС (33,4 нмоль/л (26,4–44,9) против 43,0 нмоль/л (27,5–51,3), $p=0,03$).

Восстановление менструальной функции у пациентов с СПКЯ и ожирением. У всех женщин подгруппы 1 констатировали нарушения менструальной функции (83,7% – олигоменорея, 16,3% – вторичная аменорея). В генотипе пациентов с СПКЯ и ожирением 2 низкофункциональных аллеля (аллель С гена PPARA и аллель А гена PPARGC1A) выделены у 67,4% пациентов и 1 минорный аллель (аллель С гена PPARA либо аллель А гена PPARGC1A) – у 32,6% пациентов. Исходно у 23 (53,4%) пациентов подгруппы 1 имелся избыток массы тела (ИМТ 25–30 кг/м²). Ожирение 1 степени (ИМТ 30–35 кг/м²) отмечено у 15 (34,9%), ожирение 2 степени (ИМТ 35–40 кг/м²) – у 3 (7,0%), ожирение 3 степени – у 2 (4,7%) женщин. Через 6 месяцев лечения у пациентов медианный показатель массы тела снизился на 5,0 кг (3,1–7,0),

а медианный показатель ИМТ – с 29,3 до 27,6 кг/м² ($p < 0,05$). Среднее снижение массы тела составило 6,2%. Снижение массы тела до целевого показателя (5% и более от исходной массы тела) достигнуто у 31 женщины (72,1%). До лечения метаболический синдром был диагностирован у 41,9% женщин подгруппы 1, после лечения метаболический синдром наблюдали у 18,6% пациентов ($\chi^2 = 12,48$, $p < 0,001$). Липидограмма женщин с СПКЯ и ожирением исходно характеризовалась статистически значимым повышением по сравнению с контрольной группой уровнем ОХ (5,7 мМ/л (5,4–6,1) против 5,1 мМ/л (4,6–5,4)), уровня ХС-ЛПНП (3,7 мМ/л (2,9–4,1) против 2,8 мМ/л (2,4–3,4)), повышенным уровнем ТГ (1,7 мМ/л (1,4–1,9) против 1,0 мМ/л (0,8–1,3)) и увеличением в 1,6 ИА (3,3 (2,3–4,6) против 2,1 (1,7–2,6)). Уровень протективного ХС-ЛПВП был ниже на 30,1% (1,2 мМ/л (1,1–1,7) против 1,6 мМ/л (1,4–1,8), $p < 0,05$). Уровень ОХ после лечения снизился на 6%, ХС-ЛПНП – на 17%, ТГ – на 28%, ИА снизился на треть от исходного ($p < 0,05$). Уровень ХС-ЛПВП повысился на 34% ($p < 0,05$) и стал сопоставим с уровнем ХС-ЛПВП в группе здоровых женщин.

У пациентов подгруппы 1 за 6 месяцев терапии наблюдали статистически значимые изменения гормонального профиля: снижение уровня ЛГ (с 8,3 МЕ/л (3,1–11,3) до 7,9 МЕ/л (3,5–10,2)), общего Т (с 2,9 нмоль/л (1,2–4,4) до 2,4 нмоль/л (1,4–4,1)), ИСА (с 8,3% (4,4–13,2) до 5,3% (3,8–10,9)), повышение уровня ГСПС (с 33,1 нмоль/л (26,4–45,4) до 39,4 нмоль/л (31,7–50,0)), снижение концентрации инсулина (с 17,6 мкМЕ/мл (11,6–26,6) до 14,0 мкМЕ/мл (10,4–21,1)) и индекса инсулинорезистентности НОМА-IR (с 4,03 (2,51–5,68) до 3,35 (2,17–4,51)) ($p < 0,05$).

После лечения наблюдали при ультразвуковом исследовании достоверное уменьшение объема правого яичника с 13,3 см³ (12,5–15,2) до 12,9 см³ (11,5–15,1) ($p < 0,01$), левого яичника – с 13,1 см³ (12,2–15,1) до 12,8 см³ (10,7–14,7) ($p < 0,01$), яичниково-маточного индекса – с 3,9 (3,3–4,7) до 3,7 (3,0–4,4) ($p < 0,001$).

Для оценки эффективности проводимого лечения в отношении восстановления менструальной функции мы использовали следующие критерии: без эффекта – отсутствие регулярных менструальных циклов, периоды аменореи; частичный эффект – увеличение числа регулярных менструальных циклов (менее 10 менструаций в год) по сравнению с исходными данными; полный эффект – более 10 менструаций в год. Нормализация менструального цикла имела место в 62,8% случаев, причем полный клинический эффект наблюдался у 34,9% пациентов, а частичный эффект – у 27,9% пациентов с СПКЯ и ожирением. У пациентов с 2 минорными аллелями реже удавалось добиться овуляторного менструального цикла, чем у пациентов с 1 аллелем (26,7% против 64,3%; $\chi^2 = 27,6$; $p < 0,001$).

Восстановление менструальной функции у пациентов с СПКЯ и нормальной массой тела. В генотипе пациентов с СПКЯ и нормальной массой тела (подгруппа 2) 2 низкофункциональных аллеля (аллель С гена PPARA и аллель А гена PPARGC1A) имелись у преобладающего числа пациентов – 52,5%, 1 аллель выявлен у 35,6% и лишь у 11,9% пациентов наблюдали благоприятный генотип, включающий 2 высокофункциональных аллеля (аллель G гена PPARA и аллель G гена PPARGC1A). Гирсутное число до лечения варьировало от 6 до 21 балла (Me 12), акне и себорея наблюдались у 20,3% женщин. Медианный показатель гирсутного числа после лечения снизился до 10 баллов, 71,2% пациентов отметили уменьшение выраженности гирсутизма, проявления акне и себореи уменьшились у 83,3% пациентов ($p < 0,001$).

В гормональном профиле пациентов подгруппы 2 наблюдали снижение уровня ЛГ с 9,6 МЕ/л (6,5–18,0) до 6,7 МЕ/л (4,2–10,4) ($p < 0,05$). Соотношение ЛГ/ФСГ также статистически значимо снизилось с 2,14 (1,17–6,6) до 1,52 (0,92–2,57) ($p < 0,05$). Концентрация ГСПС в крови пациентов подгруппы 2 увеличилась в 3,2 раза с 36,1 нмоль/л (27,5–50,1) до 116,2 нмоль/л (100,6–137,8) ($p < 0,05$), что привело к снижению ИСА в 4 раза (с 6,8% (4,8–10,5) до 1,7% (1,1–2,1)) ($p < 0,05$). При этом уровень общего Т снизился с 2,43 нмоль/л (1,6–3,74) до 1,71 нмоль/л (1,18–2,80) ($p < 0,05$).

После лечения наблюдали при ультразвуковом исследовании достоверное уменьшение объема правого яичника с 14,2 см³ (12,6–16,6) до 11,8 см³ (8,8–14,9), объема левого яичника – с 13,9 см³ (12,5–16,4) до 10,9 см³ (8,7–14,2) и яичниково-маточного индекса – с 4,0 (3,6–5,0) до 3,1 (2,5–4,2) ($p < 0,001$).

Для оценки эффективности комбинации этинилэстрадиол-дроспиренон применялись такие же критерии, что и в подгруппе 1. Восстановление менструального цикла наблюдали в 84,7% случаев, причем полный клинический эффект наблюдался у 52,5% пациентов, а частичный эффект – у 32,2% пациентов с СПКЯ и нормальной массой тела. Исходно олигоменорея отмечена у 73,6%, вторичная аменорея – у 26,4% пациентов подгруппы 2. После лечения частота олигоменореи снизилась до 15,3% ($\chi^2=73,6$, $p < 0,001$), исчезли случаи аменореи. У пациентов с 2 минорными аллелями реже удавалось добиться овуляторного менструального цикла, чем у пациентов с 1 аллелем (32,2% против 71,4%; $\chi^2=28,9$; $p < 0,001$) или с благоприятным генотипом (32,2% против 85,7%; $\chi^2=58,1$; $p < 0,001$).

В результате наблюдения за пациентами из обеих подгрупп было установлено, что у 51 женщины, планировавшей реализацию репродуктивной функции, наступила беременность. Спонтанная беременность наблюдалась у 30,4% женщины после лечения по восстановлению менструальной функции. После хирургического лечения беременность наступила у 11 (10,8%)

пациентов, после стимуляции овуляции клостилбегитом – у 7 женщин, после ЭКО – у 2 женщин. Всего родилось 44 доношенных новорожденных, 2 недоношенных новорожденных (из двойни).

ЗАКЛЮЧЕНИЕ

Основные научные результаты диссертации

1. Определение частоты аллелей и генотипов полиморфизмов G2528C гена PPARA (rs4253778), +294T/C гена PPARC (rs2016520), Pro12Ala гена PPARC (rs1801282), G1444A гена PPARC1A (rs8192678), Arg292Ser гена PPARC1B (rs11959820) у женщин репродуктивного возраста при СПКЯ и в группе практически здоровых показало наличие различий. Аллель С полиморфизма G2528C гена PPARA и аллель А полиморфизма G1444A гена PPARC1A чаще наблюдали у пациентов с СПКЯ ($\chi^2=13,09$, $p<0,001$; $\chi^2=10,54$, $p<0,001$ соответственно). Полиморфизм генов PPARC, PPARC и PPARC1B не имел связи с этим синдромом ($\chi^2=0,41$, $p=0,52$; $\chi^2=1,27$, $p=0,26$; $\chi^2=1,87$; $p=0,17$ соответственно). Генотип пациентов с СПКЯ характеризуется сочетанием 2 низкофункциональных аллелей полиморфизмов генов PPARA и PPARC1A ($\chi^2=25,3$, $p<0,001$) [1, 2, 6, 7, 14].

2. Аллель С гена PPARA при СПКЯ ассоциирован с висцеральным ожирением (окружность талии 79 см против 74 см, $p=0,047$; отношение окружность талии / окружность бедер 0,77 против 0,74, $p=0,047$) и атерогенной дислипидемией (общий холестерин 5,5 ммоль/л против 5,3 ммоль/л, $p=0,033$; триглицериды 1,5 ммоль/л против 1,2 ммоль/л, $p=0,03$; холестерин липопротеидов низкой плотности 3,5 ммоль/л против 3,3 ммоль/л, $p=0,04$; индекс атерогенности 3,0 против 2,4, $p=0,049$). Аллель А гена PPARC1A ассоциирован с выраженными биохимическими проявлениями гиперандрогении и инсулинорезистентности: более высокий уровень в крови общего тестостерона (2,9 нмоль/л против 2,4 нмоль/л, $p=0,016$), индекса свободных андрогенов (7,3% против 5,7%, $p<0,001$), инсулина (16,8 мкМЕ/мл против 13,1 мкМЕ/мл, $p=0,044$), индекса инсулинорезистентности НОМА-IR (3,73 против 2,85, $p=0,031$), сниженный уровень глобулина, связывающего половые стероиды (33,4 нмоль/л против 43,1 нмоль/л, $p=0,03$) [4, 9, 13, 17].

3. У пациентов с СПКЯ и ожирением использование модификации образа жизни в сочетании с медикаментозной терапией орлистатом и дидрогестероном в течение 6 месяцев способствует нормализации менструального цикла в 62,8% случаев. Восстановление овуляторного менструального цикла имело место в 34,9%. За счет снижения индекса массы тела с 29,3 до 27,6 кг/м² ($p<0,05$) наблюдали снижение уровня инсулина (17,6 мкМЕ/мл против 14,0 мкМЕ/мл, $p<0,05$) и индекса инсулинорезистентности НОМА-IR (4,03 против 3,35,

$p < 0,05$), коррекцию клинических и биохимических проявлений гиперандрогении (снижение общего тестостерона на 17%, индекса свободных андрогенов на 36%, гирсутного числа на 2 балла, уменьшение выраженности акне, $p < 0,05$). Через 12 месяцев после лечения частота метаболического синдрома снизилась с 41,9% до 18,6% ($\chi^2 = 12,48$, $p < 0,001$), олигоменореи – с 83,7% до 37,2% ($\chi^2 = 46,2$, $p < 0,001$), исчезли случаи аменореи [3, 12, 15, 16, 17].

4. При СПКЯ на фоне нормальной массы тела в репродуктивном возрасте прием КОК, содержащих этинилэстрадиол и дроспиренон, позволяет восстановить регулярный менструальный цикл в 84,7% случаев за счет уменьшения клинических и биохимических проявлений гиперандрогении (снижение общего тестостерона и индекса свободных андрогенов на 30% и 75% соответственно, увеличение уровня глобулина, связывающего половые стероиды, в 3,2 раза, уменьшение гирсутного числа на 2 балла, снижение выраженности акне, $p < 0,05$). Через 12 месяцев частота олигоменореи снизилась с 73,6% до 15,3% ($\chi^2 = 73,6$, $p < 0,001$), исчезли случаи аменореи [3, 5, 8, 10].

5. Наличие 1 полиморфного аллеля генов PPARA и PPARGC1A в генотипе пациентов с разными формами СПКЯ определяет возможность достижения наиболее оптимального клинического эффекта комплексного лечения в сравнении с пациентами, имеющими комбинацию 2 низкофункциональных аллелей: восстановление овуляторного менструального цикла отмечено в 64,3% случаев против 26,7% при СПКЯ и ожирении ($\chi^2 = 28,9$, $p < 0,001$) и в 71,4% случаев против 32,2% при СПКЯ и нормальной массой тела ($\chi^2 = 58,1$, $p < 0,001$) [3, 11, 14].

Рекомендации по практическому использованию результатов

1. Молекулярно-генетический анализ предрасположенности к СПКЯ показан:

- девушкам-подросткам и женщинам репродуктивного возраста, имеющим отягощенный по СПКЯ семейный анамнез;
- девушкам-подросткам и женщинам репродуктивного возраста с избыточной массой тела и ожирением;
- девушкам-подросткам и женщинам репродуктивного возраста с нарушениями менструального цикла по типу олигоменореи и/или аменореи в течение более 2 лет с момента менархе;
- девушкам-подросткам и женщинам репродуктивного возраста с гирсутизмом и признаками андрогензависимой дермопатии (акне, жирная себорея).

2. Генетическими маркерами, повышающими риск развития СПКЯ, являются аллель С полиморфизма G2528C гена PPARA (rs4253778) и аллель А полиморфизма G1444A гена PPARGC1A (rs8192678).

3. Пациентам с СПКЯ при ожирении (ИМТ более 25 кг/м²) и наследственной предрасположенности (носителям аллеля С гена PPARA и/или аллеля А гена PPARGC1A) для восстановления менструального цикла необходимо рекомендовать:

– умеренно низкокалорийную диету (1350–1850 ккал в день), содержащую не более 30% калоража в виде жиров;

– умеренную физическую активность (дозированная ходьба, плавание, лечебная гимнастика) по 40–60 минут 3–5 раз в неделю;

– орлистат внутрь по 120 мг 3 раза в сутки во время еды или не позднее, чем через час после еды в течение 6–9 месяцев;

– дидрогестерон по 10 мг внутрь 2 раза в сутки с 14-го по 25-й день менструального цикла 6 месяцев и более.

Целевым показателем терапии является снижение веса на 5–10% от исходного либо нормализация веса (ИМТ менее 25 кг/м²) и формирование овуляторного менструального цикла.

4. Пациентам с СПКЯ и нормальной массой тела (ИМТ 18,5–25 кг/ м²), при наличии в генотипе аллеля С гена PPARA и/или аллеля А гена PPARGC1A для восстановления менструальной функции следует назначать низкодозированные комбинированные оральные контрацептивы с антиандрогенным действием, содержащие дроспиренон, по контрацептивной схеме на 6–12 месяцев и более для коррекции клинических и биохимических проявлений гиперандрогении и восстановления овуляторного менструального цикла [18].

СПИСОК ПУБЛИКАЦИЙ СОИСКАТЕЛЯ

Статьи в научных журналах

1. Ружи́ло, О. С. Роль полиморфизма генов PPAR α и PPARGC1A в развитии синдрома поликистозных яичников у женщин репродуктивного возраста в белорусской популяции / О. С. Ружи́ло, Т. С. Дивакова // Репродукт. здоровье. Восточная Европа. – 2012. – № 5. – С. 189–192.
2. 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.
3. Ружи́ло, О. С. Восстановление менструальной функции при наследственно обусловленном синдроме поликистозных яичников и ожирении / О. С. Ружи́ло, Т. С. Дивакова // Репродукт. здоровье. Восточная Европа. – 2015. – № 5. – С. 50–56.
4. Ружи́ло, О. С. Роль генетических маркеров в клинико-гормональных и метаболических характеристиках синдрома поликистозных яичников / О. С. Ружи́ло // Мед. новости. – 2015. – № 5. – С. 67–70.

Материалы конференций

5. Ружи́ло, О. С. Синдром поликистозных яичников в структуре бесплодия в Полесском регионе / О. С. Ружи́ло, М. В. Ковалевская // Здоровье для всех : материалы III Междунар. науч.-практ. конф., Пинск, 19–20 мая 2011 г. / ПолесГУ ; редкол.: Е. П. Врублевский [и др.]. – Пинск, 2011. – С. 114–116.
6. Ружи́ло, О. С. Полиморфизмы генов PPAR α и PPARGC1A у пациенток с синдромом поликистозных яичников / О. С. Ружи́ло, Т. С. Дивакова // Сахаровские чтения 2013 года: экологические проблемы XXI века : материалы 13-й Междунар. конф., Минск, 16–17 мая 2013 г. / под ред. : С. П. Кундаса, С. С. Поздняка, Н. Л. Лысухо. – Минск, 2013. – С. 139.
7. 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.
8. Ружи́ло, О. С. Пути восстановления менструальной функции при синдроме поликистозных яичников с учетом генетического, гормонального и клинического статуса / О. С. Ружи́ло // Достижения фундаментальной, клинической медицины и фармации : материалы 69-й научной сессии сотрудников ВГМУ, Витебск, 29–30 янв. 2014 г. / ВГМУ; ред. В. П. Дейкало. – Витебск, 2014. – С. 175–176.

9. Ружи́ло, О. С. Ассоциация полиморфизма G2528C гена PPARA с метаболическими нарушениями при синдроме поликистозных яичников / О. С. Ружи́ло // Актуальные проблемы медицины : материалы ежегод. итоговой науч.-практ. конф., Гродно, 27 янв. 2015 г. : в 2-х ч. / ГрГМУ ; ред. В. А. Снежицкий. – Гродно, 2015. – Ч. 2. – С. 158–160.

10. Ружи́ло, О. С. Вклад молекулярно-генетических маркеров в развитие синдрома поликистозных яичников / О. С. Ружи́ло // Достижения фундаментальной, клинической медицины и фармации : материалы 70-й научной сессии сотрудников ВГМУ, Витебск, 28–29 янв. 2015 г. / ВГМУ ; ред. В. П. Дейкало. – Витебск, 2015. – С. 154–155.

11. Ружи́ло, О. С. Восстановление менструальной функции у пациентов с синдромом поликистозных яичников и ожирением с учетом наследственной предрасположенности / О. С. Ружи́ло, Т. С. Дивакова // Мать и дитя : материалы XVI Всерос. науч. форума, г. Москва, 22–25 сент. 2015 г. / Рос. о-во акушеров-гинекологов. – М., 2015. – С. 181–182.

12. Ружи́ло, О. С. Комплексная программа по снижению массы тела у пациентов с синдромом поликистозных яичников / О. С. Ружи́ло // Здоровье для всех : материалы VI Междунар. науч.-практ. конф., Пинск, 23–24 апр. 2015 г. / ПолесГУ ; ред.: К. К. Шебеко [и др.]. – Пинск, 2015. – Ч. 1. – С. 166–169.

13. Ружи́ло, О. С. Метаболический синдром у пациентов с синдромом поликистозных яичников в зависимости от генетического полиморфизма G2528C гена PPARA / О. С. Ружи́ло, Т. Л. Лебедь // Метаболический синдром: эксперимент, клиника, терапия : сб. науч. ст. / НАН Беларуси, ГрГУ ; редкол.: Л. И. Надольник [и др.]. – Гродно, 2015. – С. 160–165.

14. Ружи́ло, О. С. Молекулярно-генетические маркеры метаболических нарушений при синдроме поликистозных яичников / О. С. Ружи́ло, Т. Л. Лебедь // Актуальные проблемы медицины : материалы Респ. науч.-практ. конф. с междунар. участием, посвящ. 25-летию образования УО «Гомельский государственный медицинский университет», г. Гомель, 5 нояб. 2015 г. – Гомель, 2015. – С. 854–856.

15. Ружи́ло, О. С. Особенности липидного обмена у пациентов с синдромом поликистозных яичников / О. С. Ружи́ло, Т. С. Дивакова // Актуальные вопросы современной медицины и фармации : материалы 67-й итоговой науч.-практ. конф. студентов и молодых ученых, г. Витебск, 23–24 апр. 2015 г. / ВГМУ. – Витебск, 2015. – С. 336–339.

16. Ружи́ло, О. С. Роль полиморфизма G2528C гена PPARA в развитии метаболического синдрома у пациентов с синдромом поликистозных яичников / О. С. Ружи́ло, Т. Л. Лебедь // Мать и дитя : материалы XVI Всерос. науч. форума, г. Москва, 22–25 сент. 2015 г. / Рос. о-во акушеров-гинекологов. – М., 2015. – С. 182–183.

Тезисы докладов

17. Ружи́ло, О. С. Ассоциация полиморфизмов генов PPAR α и PPARGC1A с метаболическими нарушениями при синдроме поликистозных яичников / О. С. Ружи́ло // Актуальные проблемы современной медицины и фармации – 2015 : сб. тез. докл. 69-й науч.-практ. конф. студентов и молодых ученых с междунар. участием / БГМУ ; под ред.: О. К. Кулаги, Е. В. Барковского. – Минск, 2015. – С. 41.

Инструкция по применению

18. Метод лечения нарушений менструальной функции у женщин с синдромом поликистозных яичников с учетом генотипа и метаболических нарушений: утв. М-вом здравоохранения Респ. Беларусь 17.10.2014 / Витеб. гос. мед. ун-т ; сост. Т. С. Дивакова, О. С. Ружи́ло. – Витебск, 2014. – 5 с.

РЭЗІЮМЭ

Ружыла Вольга Сяргееўна

Аднаўленне менструальнай функцыі пры сіндроме полікістозных яечнікаў з улікам палімарфізму генаў рэцэптараў, якія актывуюцца праліфератарамі пераксісом

Ключавыя словы: сіндром полікістозных яечнікаў, генетычны палімарфізм, рэцэптары, якія актывуюцца праліфератарамі пераксісом, менструальная функцыя.

Мэта даследавання: вывучыць ролю палімарфізмаў генаў сямейства PPARs у развіцці сіндрому полікістозных яечнікаў у жанчын рэпрадуктыўнага ўзросту і ацаніць эфектыўнасць метаду аднаўлення менструальнай функцыі пры СПКЯ з улікам генетычнай схільнасці пры наяўнасці і адсутнасці атлусцення.

Метады даследавання: клінічны, інструментальны, лабараторны, малекулярна-генетычны, статыстычны.

Атрыманыя вынікі і іх навізна. Даказана сувязь палімарфізму G2528C гена PPARA і G1444A гена PPARGC1A з развіццём СПКЯ. Алель A гена PPARGC1A павышае рызыку развіцця СПКЯ ў 1,9 разы і асацыяваны з гіперандрагеніяй і інсулінарэзістэнтнасцю. Алель C гена PPARA павышае рызыку развіцця СПКЯ ў 2,2 разы і садзейнічае развіццю вісцэральнага атлусцення і дысліпідэміі. Распрацаваны метады лячэння парушэнняў менструальнай функцыі пры СПКЯ з выкарыстаннем арлістату, дідрагестэрону, камбінаваных аральных кантрацэптываў на аснове драспірэнону і мадыфікацыі ладу жыцця дазволіў нармалізаваць менструальны цыкл у 62,8% пацыентаў з СПКЯ і атлусценнем і ў 84,7% пацыентаў з СПКЯ і нармальнай масай цела.

Рэкамендацыі па выкарыстанні: распрацавана і ўкаранёна інструкцыя па прымяненні «Метады лячэння парушэнняў менструальнай функцыі ў жанчын з сіндромам полікістозных яечнікаў з улікам генатыпу і метабалічных парушэнняў».

Вынікі ўкаранёны ў УАЗ «Віцебскі абласны клінічны радзільны дом», філіялы УАЗ «Віцебская гарадская акушэрска-гінекалагічная паліклініка», УАЗ «Пінская цэнтральная паліклініка» філіял «Жаночая кансультацыя», УА «Віцебскі дзяржаўны медыцынскі ўніверсітэт».

Галіна прымянення: акушэрства і гінекалогія.

РЕЗЮМЕ

Ружи́ло Ольга Сергеевна

Восстановление менструальной функции при синдроме поликистозных яичников с учетом полиморфизма генов рецепторов, активируемых пролифераторами пероксисом

Ключевые слова: синдром поликистозных яичников, генетический полиморфизм, рецепторы, активируемые пролифераторами пероксисом, менструальная функция.

Цель исследования: Изучить роль полиморфизмов генов семейства PPARs в развитии синдрома поликистозных яичников у женщин репродуктивного возраста и оценить эффективность метода восстановления менструальной функции при СПКЯ с учетом генетической предрасположенности при наличии и отсутствии ожирения.

Методы исследования: клинический, инструментальный, лабораторный, молекулярно-генетический, статистический.

Полученные результаты и их новизна. Доказана связь полиморфизма G2528C гена PPARA и G1444A гена PPARGC1A с развитием СПКЯ. Аллель А гена PPARGC1A повышает риск развития СПКЯ в 1,9 раза и ассоциирована с гиперандрогенией и инсулинорезистентностью. Аллель С гена PPARA повышает риск развития СПКЯ в 2,2 раза и способствует развитию висцерального ожирения и дислипидемии. Разработанный метод лечения нарушений менструальной функции при СПКЯ с использованием орлистата, дидрогестерона, комбинированных оральных контрацептивов на основе дроспиренона и модификации образа жизни позволил нормализовать менструальный цикл у 62,8% пациентов с СПКЯ и ожирением и у 84,7% пациентов с СПКЯ и нормальной массой тела.

Рекомендации по использованию: разработана и внедрена инструкция по применению «Метод лечения нарушений менструальной функции у женщин с синдромом поликистозных яичников с учетом генотипа и метаболических нарушений».

Результаты внедрены в УЗ «Витебский областной клинический родильный дом», филиалы УЗ «Витебская городская акушерско-гинекологическая поликлиника», УЗ «Пинская центральная поликлиника» филиал «Женская консультация», УО «Витебский государственный ордена Дружбы народов медицинский университет».

Область применения: акушерство и гинекология.

SUMMARY

Ruzhylo Olga

**The recovery of menstrual function in polycystic ovary syndrome
in dependence of polymorphism of peroxisome proliferator
activated receptors genes**

Keywords: polycystic ovary syndrome, genetic polymorphism, peroxisome proliferator activated receptors, menstrual function.

Aim of research: to investigate the role of polymorphisms of genes of PPARs family in the development of polycystic ovary syndrome in women of reproductive age and to evaluate the effectiveness of the method of recovery of menstrual function in PCOS based on genetic predisposition in the presence and absence of obesity.

Methods of research: clinical, instrumental, laboratory, molecular genetics and statistical.

The received and their novelty. It was proved the connection of gene polymorphism G2528C of the gene PPARA and G1444A of the gene PPARGC1A to the development of PCOS. Allele A of the gene PPARGC1A increases the risk of PCOS in 1.9 times and is associated with hyperandrogenism and insulin resistance in patients with PCOS. Allele C of the gene PPARA gene increases the risk of PCOS in 2.2 times and contributes to the development of visceral obesity and dyslipidemia in PCOS. The developed method of treatment of menstrual function using orlistat, dydrogesterone, combined oral contraceptives on the basis of drospirenone and lifestyle modifications allowed to normalize the menstrual cycle in 62.8% of patients with PCOS and obesity, and in 84.7% of patients with PCOS and normal body weight.

Recommendations for the use: developed and implemented the instructions for use «Method of treatment of menstrual dysfunction in women with polycystic ovary syndrome based on genotype and metabolic disorders».

Results are introduced in «Vitebsk Regional Clinical Maternity Hospital», «Vitebsk municipal obstetric clinics», «Pinsk Central Polyclinic» branch «Women's consultation», «Vitebsk State Order of Peoples' Friendship Medical University».

Rande of application: obstetrics and gynecology.

Подписано в печать 04.05.16. Формат 60×84/16. Бумага писчая «Снегурочка».
Ризография. Гарнитура «Times».

Усл. печ. л. 1,39. Уч.-изд. л. 1,3. Тираж 60 экз. Заказ 241.

Издатель и полиграфическое исполнение: учреждение образования
«Белорусский государственный медицинский университет».
Свидетельство о государственной регистрации издателя, изготовителя,
распространителя печатных изданий № 1/187 от 18.02.2014.
Ул. Ленинградская, 6, 220006, Минск.

