

УДК 618.14 – 006.36 (575.2) (04)

## ИЗУЧЕНИЕ ОСОБЕННОСТЕЙ ЧАСТОТНОГО РАСПРЕДЕЛЕНИЯ АЛЛЕЛЕЙ В ЗАВИСИМОСТИ ОТ РОСТА ЛЕЙОМИОМ

А.А. Аскеров – канд. мед. наук, доцент,

Ф.И. Иманказиева – канд. мед. наук, доцент

Рассматриваются особенности частотного распределения аллелей в зависимости от роста лейомиом у женщин кыргызской популяции.

*Ключевые слова:* лейомиома матки; аллель; популяции.

Маркерами биологической индивидуальности человека являются антигены системы HLA, контролируемые генетическими локусами, расположенными на 6-й хромосоме [1, 2]. Структура и распределение этих антигенов неоднородны среди различных народов мира. Полиморфизм и постоянство этой системы в течение жизни индивидуума позволяет использовать входящие в нее антигены в качестве маркеров в популяционно-генетических и антропологических исследованиях [3, 4].

Кыргызы, населяющие Тянь-Шань-Памирский регион, имеют древнейшую историю. Этническая история кыргызов тесно переплетается с этническими процессами соседних народов, а также Сибири. В кыргызской популяции HLA-фенотипированием идентифицировано 29 антигенов HLA I класса и 7 антигенов HLA локуса DR, а по характеру генов HLA кыргызская популяция имеет общие черты с монголоидами и европеоидами. Однако полиморфизм генов системы HLA ранее изучался только по I классу, что не дает полной оценки кыргызской популяции.

До недавнего времени существовала возможность изучать полиморфизм HLA только на уровне белковых молекул (HLA-антигенов), экспрессированных на мембранах клеток. В самые последние годы появилась возможность исследования HLA на качественно новом молекулярно-генетическом уровне при помощи полимеразной цепной реакции. Принципиальным отличием новых методов явилось использование в качестве объекта исследования непосредственно генетического материала – ДНК человека, что реализовалось в том, что количество известных аллелей HLA изменилось со 150 в 1991 г. до 321 в 1997 г. При этом среди вновь открытых аллелей установлены аллели чрезвычайно высокого

уровня ассоциации с заболеваниями. Имеются данные о наличии ассоциативных связей между HLA-фенотипом и лейомиомой матки. Учитывая, что в кыргызской популяции такие исследования не проводились, нет полной картины HLA-генетического профиля кыргызской популяции по II классу. Демографическая характеристика Кыргызстана идеально подходит для проведения иммуногенетических исследований (население республики имеет достаточную численность, миграция выражена умеренно и происходящее кровосмешение с высокой частотой гомозиготности по антигенам HLA-системы), назрела необходимость проведения широкого HLA-типирования больных с лейомиомой матки (ЛМ) по II классу АГ Главного Комплекса Гистосовместимости. Нами была изучена у больных с лейомиомами в кыргызской популяции иммуногенетическая система HLA, которая принимает участие в патогенезе данного заболевания [4].

Было обнаружено, что по 7-ми специфичностям гена DRB1 отмечается положительная ассоциация ( $RR > 1$ ), т.е. данные аллели встречаются чаще у женщин с ЛМ, чем у здоровых. Но только аллель DRB1\*04 имеет для нас клинический интерес, так как  $RR > 2$ . Другие специфичности женщин с ЛМ встречались значительно реже, чем у здоровых лиц, при крайне низких степенях относительного риска ( $RR < 0,9$ ). Негативная ассоциация этих аллелей с лейомиомами связана с их защитными свойствами. Все это позволяет рассматривать специфичность DRB1\*04 как генетический маркер предрасположенности к лейомиомам в кыргызской популяции. Исследования показали, что у женщин с лейомиомами значительно чаще, чем у здоровых женщин, встречается специфичность \*0201 и \*0101 с коэффициентами относительного риска 1,29 и 3,0.

Кроме аллелей \*0601 и \*0301, остальные аллели имеют отрицательную ассоциацию. В то же время при крайне редкой встречаемости аллель \*0601 имеет высокий коэффициент относительного риска (5,0), что обусловлено большой разностью частот в двух группах.

При определении генетических маркеров необходимо учитывать во всех локусах аллели, специфичные для кыргызской популяции. Исключение составляют специфичности, имеющие низкий процент частотности, но высокую степень риска развития (DQA1\*0401 и DQB1\*0302). Это обусловлено за счет получаемой высокой разности частот данного аллеля у больных и здоровых. Было установлено, что наиболее высокий показатель этиологической фракции ассоциирован с такими аллелями, как: в локусе DRB1 – \*04, в локусе DQA1 – \*0201 и 0101, DQB1 – \*0501, что говорит о наибольшей ассоциативной связи данных специфичностей с лейомиомами. Все это свидетельствует о том, что степень риска возникновения лейомиом существенно возрастает у женщин, имеющих в своей генетической структуре повышенную частоту встречаемости аллелей генов DRB1 – \*04, в локусе DQA1 – \*0201 и 0101, DQB1 – \*0501.

Изучение особенностей частотного распределения аллелей в зависимости от роста лейомиом показало следующее: мы достоверно обнаружили ассоциативную связь аллелей с ростом лейомиом.

Из группы женщин с ЛМ была проведена выборка пациенток с наличием роста лейомиом. Из 100 больных у 34 женщин был обнаружен рост узлов. Затем, используя статистические по-

казатели – риск развития, этиологическую фракцию – мы пришли к следующему выводу – только по одному из трех генов системы HLA-локусу DQA1 аллель \* 0101 является специфичным для роста лейомиом у женщин кыргызской популяции.

Изучение эпидемиологии лейомиомы матки открывает новые перспективы в диагностике и лечении, а также профилактике и реабилитации. При этом на основании доказательной медицины определена высокая значимость таких факторов риска развития лейомиомы матки, как семейная предрасположенность, повышенная инсоляция, количество и срок родов, гинекологическая заболеваемость и вредные привычки. Изучение HLA-генетического профиля позволило определить наличие генетической предрасположенности к развитию и росту лейомиомы матки.

#### *Литература*

1. *Вихляева Е.М., Ходжаева З.С., Фонченко П.Л.* Клинико-генеалогическое изучение наследственной предрасположенности к заболеванию миомой матки // *Акуш. и гинекол.* – 1998. – №2. – С. 27–31.
2. *Вихляева Е.М.* Молекулярно-генетические детерминанты опухолевого роста // *Вопр. онкологии.* – 2001. – Т. 47. – №2. – С.200–205.
3. *Вихляева Е.М.* О модели гормонального канцерогенеза на примере лейомиомы матки: проблемы и перспективы // *Журн. акуш. и жен. болезней.* – Т. XLX. – 2001, а-т. – С. 13–17.
4. *Quade B.J., Dal Cin P., Neskey D.M. et al.* Intravenous leiomyomatosis: molecular and cytogenetic analysis of a case // *Mol. Pathol.* – 2002. – Vol. 15. – №3. – P. 351–356.