

ГЕНЕТИЧЕСКИЕ ДЕТЕРМИНАНТЫ ЛЕЙОМИОМЫ МАТКИ

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

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

Изучаются вопросы особенностей частотного распределения аллелей трех локусов у женщин, больных лейомиомой матки.

Ключевые слова: лейомиома матки; генетика предрасположенности.

Генетический комплекс HLA расположен на коротком плече 6-й хромосомы человека и занимает 3500 килобаз (kb). В ней содержится 1/1000 генофонда человека. Гены комплекса HLA полифункциональны. Относительно новый, один из важнейших в практическом отношении аспектов иммуногенетики – связь генов HLA второго класса с предрасположенностью к ряду заболеваний. В 1972 г. по инициативе ВОЗ в Копенгагене был создан комитет, регистрирующий все сообщения о взаимосвязи между HLA-антигенами и болезнями. Еще в 1976 г. A. Sveigaard и Z. Ryder для объяснения взаимосвязи HLA-антигенов с эндокринными заболеваниями предложили гипотезу, согласно которой отдельные молекулы HLA имеют структурное сходство с гормонами [1, 3] и поэтому могут конкурировать в процес-

се физиологического взаимодействия с рецепторами гормонов. Иммуногенетические факторы имеют также важное значение в развитии патологии матки [2, 4]. Экспрессия антигенов системы HLA на миоцитах миометрия возможна как в нормальных, так и в измененных клетках, но особенно она выражена у больных аутоиммунными заболеваниями органов репродуктивной системы. Продолжая исследования, нами изучалась у больных с лейомиомами в кыргызской популяции иммуногенетическая система HLA, которая принимает участие в патогенезе этого заболевания.

По данным исследования, были определены следующие особенности частотного распределения аллелей трех локусов у женщин, больных лейомиомой матки:

1. В локусе DRB1 самыми высокочастотными аллелями отмечены *04 (25,5%), редко встречалась такая специфичность, как *16 (1,0%).

2. Наиболее распространенными у женщин лейомиомами аллелей гена DQA1 были *0201 (28,45%) и 0101 (18%), редко распространенными – аллели *0601 (2,0%) и *0401 (2,1%). Необходимо отметить специфичность 0101 со средним рубежом – 18%.

3. Распределение специфичностей гена DQB1 следующее: 35% рубеж имеет аллель *0201, менее частотный отмечен аллель *0501 (12,5%). В то время как специфичности *04 и *0502 имеют низкий рубеж – 1% каждая.

Было обнаружено также, что по семи специфичностям гена DRB1 отмечается положительная ассоциация ($RR > 1$), т.е. данные аллели встречаются чаще у больных женщин, чем у здоровых. Но только аллель DRB1*04 имеет для нас клинический интерес, так как $RR > 2$.

Эти исследования были продолжены в направлении изучения аллелей гена DQA1 у больных женщин в кыргызской популяции.

Исследования показали, что у больных женщин по сравнению со здоровыми значительно чаще 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.

Анализируя данные по распределению аллелей гена DQB1, были получены следующие результаты:

↳ специфичность DQB1*0501 можно смело назвать генетическим маркером предрасположенности женщин к лейомиомам, поскольку этот аллель имеет высокий коэффициент относительного риска 3,57, а специфичность *0201, хотя и имеет высокую частотность до 35,5%, не вызывает у нас интереса из-за низкого коэффициента относительного риска 1,54;

↳ по вычисленному критерию χ^2 для генетических маркеров подтверждается в 99% случаях зависимость лейомиом у женщин от частотности специфичности DQB1 *0501;

↳ попарное сравнение аллелей с помощью точного критерия Фишера показало, что у больных чаще, чем у здоровых, определялась вышеуказанная специфичность.

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.

По модифицированному критерию χ^2 отличия по частоте указанных специфичностей не отмечено, что несколько не подтверждает их специфичность к данному заболеванию.

Наши исследования были бы не точны, если мы не определим этиологическую фракцию выявленных генетических маркеров для того, чтобы решить вопрос, какой аллель обладает наибольшей ассоциативной связью с лейомиомами. 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.

Таким образом, была доказана положительная ассоциативная связь лейомиом с аллелями генов DRB1 – *04, в локусе DQA1 – *0201 и 0101, DQB1 – *0501 системы HLA,

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. О модели гормонального канцерогенеза на примере лейомиомы матки: проблемы и перспективы // Журн. акуш. и жен. болезней. – Т. XLX. – 2001, а-т. – С. 13–17.
3. Вихляева Е.М. Молекулярно-генетические детерминанты опухолевого роста // Вопр. онкологии. – 2001. – Т. 47. – №2. – С. 200–205.
4. Quade B.J., Dal Cin P., Neskey D.M. et al. Intra-venous leiomyomatosis: molecular and cytogenetic analysis of a case // Mol. Pathol. – 2002. – Vol. 15. – №3. – P. 351–356.