

## ОРИГИНАЛЬНЫЕ ИССЛЕДОВАНИЯ

Х.А. Куртанов, А.Л. Данилова, А.Е. Яковлева, В.В. Герасимова, А.Д. Саввина, Н.Р. Максимова

# МОЛЕКУЛЯРНО-ГЕНЕТИЧЕСКОЕ ИССЛЕДОВАНИЕ ГЕНОВ HLA II КЛАССА У БОЛЬНЫХ ЦЕЛИАКИЕЙ В ЯКУТИИ

УДК 575.174.4

В статье представлены результаты молекулярно-генетического исследования на основе типирования генов HLA класса II (*DRB1*, *DQA1*, *DQB1*) у пациентов в возрасте от 8 месяцев до 18 лет с направительным диагнозом целиакия или с подозрением на целиакию. В результате исследования генов HLA класса II с помощью трехлокусных гаплотипов *DRB1-DQA1-DQB1* были обнаружены носители гаплотипов, ассоциированных с целиакией. Обнаружена высокая частота носительства гаплотипа *DRB1\*04 - DQA1\*03:01 - DQB1\*03:02* (DQ8 тип) у якутов по сравнению с русскими.

**Ключевые слова:** целиакия, гены *DRB1*, *DQA1* и *DQB1*, гаплотип.

The article presents the results of molecular genetic study based on typing of class II HLA genes (*DRB1*, *DQA1*, *DQB1*) in patients in age from 8 months to 18 years with a referral diagnosis of celiac disease or with suspected celiac disease. The study of the gene HLA class II with three-locus haplotypes *DRB1-DQA1-DQB1* revealed carriers of the haplotypes associated with celiac disease. The researchers found a high frequency of carriers of the haplotypes *DRB1\*04 - DQA1\*03:01 - DQB1\*03:02* (DQ8 type) in the Yakuts compared to the Russians.

**Keywords:** celiac disease, *DRB1*, *DQA1*, *DQB1*genes, haplotype.

**Введение.** Целиакия является одной из актуальных медико-социальных проблем современной гастроэнтерологии. Высокая частота осложнений и развитие ассоциированных болезней, ведущих к инвалидизации, определяют важность изучения данной патологии и поиск новейших технологий для выделения групп риска и реабилитации больных [1].

До недавнего времени заболевание считалось редким (1:5000 – 10000). Однако в настоящее время известно, что заболевание встречается в большинстве стран с одинаковой регулярностью (от 1:184 до 1:500). Исследования, проведенные в Европе и США, указывают, что распространность целиакии среди детей составляет 1:80 – 1:300. В России целевые клинико-эпидемиологические исследования по данной патологии не проводились, предполагаемая распространенность 1:1000 [1]. Исходя из значительной роли целиакии в этиологии многих системных заболеваний, встает проблема ее активной диагностики, лечения и

реабилитации, что способствует излечению от целиакии и связанных с нею болезней, профилактике онкологических заболеваний кишечника [2].

Патогенез развития целиакии и ее осложнений является многофакторным и определяется генетически обусловленными особенностями метаболизма, иммунитета и уровнем гиперчувствительности к глютену. Существует несколько теорий патогенеза целиакии, но, по мнению Всемирного Общества Гастроэнтерологов, основной является генетическая теория. Развитие заболевания связано с наличием генов HLA-DQ2 (A1\*0501 и B1\*0201), которые выявляют у 90-95% больных, и HLA DQ-8 (A1\*03 и B1\*0302), которые выявляют у 5-10% больных [5, 6]. Но наличие этих генов не обязательно приводит к развитию целиакии; имеет место наличие не-HLA генов, участвующих в формировании предрасположенности к целиакии [5].

Одним из подходов к изучению генетических факторов риска при мультифакториальных заболеваниях, к которым относится и целиакия, является концепция молекулярной генетики об ассоциации полиморфных генетических маркеров с предрасположенностью или устойчивостью к развитию патологии. Эти специфичные для конкретной патологии маркеры могут быть выявлены задолго до ее клинической манифестации, что позволит определить группы риска, организовать их мониторинг, а в случае необходимости назначить превентивную терапию. Особый интерес представляет изучение генов-кандидатов, если

продукт их экспрессии (фермент, гормон, receptor) прямо или косвенно участвует в развитии патологического процесса [2].

В связи с современными достижениями в области молекулярной генетики изучение вклада генов-кандидатов в развитие заболевания, его клинических проявлений, изменчивости количественных признаков иммунитета и метаболизма, участвующих в формировании осложнений, является перспективным и может способствовать поиску критериев риска целиакии [1].

В Республике Саха (Якутия) распространность целиакии среди детей в 2008 г. составила 1:1660, а в г. Якутске – 1:884 [2]. Отсутствие в Якутии единых диагностических критериев, особенно в отношении субклинических форм, вызывающих наибольшее количество осложнений, и неразработанность основ молекулярной генетики целиакии предопределяют целесообразность проведения данного исследования. Актуальность изучения гаплотипического разнообразия генов HLA II класса (*DRB1*, *DQA1*, *DQB1*) среди пациентов разных этнических групп, проживающих на территории РС(Я), в первую очередь связана с необходимостью накопления информации об особенностях генотипов больных целиакией в данном регионе. Многочисленные исследования, проведенные в направлении «HLA и болезни», говорят о существовании различий в клиническом течении заболевания и развитии иммунного ответа в зависимости от генотипа больного. Выявление таких корреляций позволит в дальнейшем приблизиться к решению проблемы

ФГБНУ «ЯНЦ КМП»: КУРТАНОВ Харитон Алексеевич – м.н.с., hariton\_kurtanov@mail.ru; ДАНИЛОВА Анастасия Лукична – к.б.н., н.с. ana-danilova@yandex.ru; Учеб.-науч. лаб. «Геномная медицина» Медицинского института СВФУ им. М.К. Аммосова: ЯКОВЛЕВА Александра Еремеевна – м.н.с., ГЕРАСИМОВА Виленна Васильевна – н.с., МАКСИМОВА Надежда Романовна – д.м.н., зав. лаб., САВВИНА Анастасия Дмитриевна – к.м.н., зав. отд. ГБУ РС (Я) «Детская городская больница».

лечения целиакии путем индивидуального патогенетического подхода, что существенно снизит число онкологических и других осложнений и улучшит качество жизни пациентов.

Таким образом, целью данной работы явилось молекулярно-генетическое исследование и исследование гаплотипического разнообразия целиакии на основе типирования генов HLA класса II (*DRB1, DQA1, DQB1*) в Якутии.

**Материалы и методы исследования.** В настоящее исследование были включены образцы ДНК больных детей, направленных гастроэнтерологом из МУ «Детская городская больница» г. Якутска. Информированное согласие на проведение генетического исследования было получено от каждого участника исследования. Всего исследовано 37 пациентов в возрасте от 8 месяцев до 18 лет, проживающих в РС(Я), с направительным диагнозом целиакия или с подозрением на целиакию. В числе обследуемых 24 (64,9%) чел. – якутской национальности, 11 (29,7%) – русские, 1 (2,7%) эвенки и 1 (2,7%) киргиз, 18 чел. (48,6%) женского пола и 19 (51,4%) – мужского (табл.1).

Выделение ДНК проводилось из 0,5–0,6 мл венозной крови с помощью коммерческих наборов для выделения ДНК Extra – Gene I (BAG Health Care GmbH, Германия). Все исследуемые были прогенотипированы на гены *DRB1, DQA1* и *DQB1* с помощью коммерческих наборов для гистотипирования HLA аллелей HISTO TYPE SSP (BAG Health Care GmbH, Германия).

**Таблица 1**

**Распределение пациентов по национальности и полу, чел. (%)**

Национальность	Кол-во	Пол	
		муж.	жен.
Якуты	24 (64,9)	13 (54,2)	11 (45,8)
Русские	11 (29,7)	5 (45,5)	6 (55,5)
Эвенки	1 (2,7)	1 (100,0)	-
Киргизы	1 (2,7)	-	1 (100,0)
Всего	37 (100,0)	19 (51,4)	18 (48,6)

**Результаты и обсуждение.** Было прогенотипировано всего 37 чел. с направительным диагнозом целиакии или с подозрением на целиакию. В результате генотипирования у 17 из 37 исследованных были обнаружены гаплотипы, ассоциированные с целиакией (табл. 2). У оставшихся 20 чел. гаплотипов, ассоциированных с целиакией, не было найдено, из них у 4 пациентов есть клиническая картина целиакии. У якутов ассоциированные с целиакией гаплотипы выявлены всего у 11 чел., у русских – у 6 чел., у эвенка и киргиза – не найдено (табл. 2). Количество первого гаплотипа (*DRB1\*04 – DQA1\*03:01 – DQB1\*03:02*) составило 6 (30%), из них 5 (38,4%) – у якутов и 1 (14,3%) у русского. Второй гаплотип (*DRB1\*03 – DQA1\*05:01 – DQB1\*02:01*) найден в равных количествах у якутов и у русских – по 3, всего 6 (30%). Количество третьего гаплотипа (*DRB1\*07 – DQA1\*02:01 – DQB1\*02:02*) составило 5 (25%), из них 3 (15%) найдены у якутов и 2 (10%) у русских, а четвертого гаплотипа (*DRB1\*11-DQA1\*05:05 – DQB1\*03:01*) – 3 (15%), из них 2 найдены у якутов (10%) и 1 у русского (5%). *DQ2* тип представлен 3 гаплотипами, а *DQ8* – 1 гаплотипом (табл.2). *DQ8* тип найден в 5 случаях (31,1%) у якутов и в 1 – у русского (11,6%). Количество *DQ2* типа составило 8 у якутов (49,8%) и 6 у русских (69,3%). *DQ8* тип встречается у якутов в 3 раза (31,1%) чаще, чем у русских (11,6%). Троє больных (якуты – 2 чел., русские – 1 чел.) являются носителями сразу двух гаплотипов, ассоциированных с целиакией (табл.2). Из них 1 (якут) имеет гаплотипы *DRB1\*04 – DQA1\*03:01 – DQB1\*03:02* и *DRB1\*07 – DQA1\*02:01 – DQB1\*02:02*, относящиеся к *DQ8* и *DQ2* типам соответственно. Второй (якут) – *DRB1\*03 – DQA1\*05:01 – DQB1\*02:01* и *DRB1\*07 – DQA1\*02:01 – DQB1\*02:02* (оба гаплотипа *DQ2* типа), а третий (русский) – *DRB1\*04 – DQA1\*03:01 – DQB1\*03:02* и *DRB1\*03 – DQA1\*05:01 – DQB1\*02:01* (*DQ8* и *DQ2* типов соответственно).

Последний больной (\*), имеющий сразу два гаплотипа – *DQ8* и *DQ2*, имеет очень высокий риск целиакии.

В различных регионах мира частота встречаемости данных аллелей при целиакии имеет свои особенности и изменяется от 50 до 97%. В исследовании Е.Н. Касаткиной [3], проведенном среди группы детей г. Москвы, у 97,2% больных целиакией выявляются ассоциированные с глютеновой энтерапатией аллели. При этом основная доля (88,6%) приходится на молекулу *DQ2* и 8,6% на гаплотип *DQ8*. В нашей работе специфичные аллели встречаются в 80,9% случаев, что сравнительно ниже данных, приведенных выше. У русских *DQ2* тип встречается в 69,3, а *DQ8* – в 11,6% случаев. У якутов *DQ2* тип найден в 49,8, а *DQ8* – в 31,1%, что в 3 раза выше, чем у русских. Сравнивая с результатами, полученными при исследовании различных популяционных групп, можно отметить, что частота встречаемости данных аллелей у лиц европеоидной и монголоидной рас существенно отличается. Так, если в Европе частота встречаемости *DQ2* составляет 90–95%, то у лиц монголоидной расы значительно ниже. Например, в исследованиях А.Т. Камиловой, проведенных в Узбекистане, частота выявления *DQ2* типа составила 69,2% (в соответствии с установленными аллельными локусами, ассоциированными с целиакией *DQA1\*0501 \ DQB1\*0201 – DQ2* тип), а в работах Т.К. Исабековой – 62% (табл.3) [4].

Несмотря на сильную ассоциацию целиакии с генами *DQ2* (*DQA1\*05-DQB1\*02*) и *DQ8* (*DQA1\*03-DQB1\*0302*), имеются данные, свидетельствующие о наличии других генов системы HLA, участвующих в развитии целиакии. По данным европейских исследователей известно, что 61 больной целиакией из 1008 (6,05%) не является носителем ни *DQ2*, ни *DQ8* гетеродимера. В нашем исследовании 4 чел. из 21 являются и *DQ2*-, и *DQ8*-отрицательными, что составляет 19,1%.

**Таблица 2**

**Распределение гаплотипов, ассоциированных с целиакией у больных в РС(Я)**

Целиакия: гаплотипы по генам HLA, <i>DRB1 – DQA1 – DQB1</i>	Тип	Якуты, %		Русские, %	Всего гаплотипов найдено, общ. число (%)	Риск	
<i>DRB1*04 – DQA1*03:01 – DQB1*03:02</i>	<i>DQ8</i> тип	5***	31,1	1*	6 (30,0)	Высокий	
<i>DRB1*03 – DQA1*05:01 – DQB1*02:01</i>	<i>DQ2</i> тип	3**		3*	6 (30,0)	Высокий	Очень высокий
<i>DRB1*07 – DQA1*02:01 – DQB1*02:02</i>	<i>DQ2</i> тип	3**, ***		2	5 (25,0)		Низкий
<i>DRB1*07 – DQA1*02:01 – DQB1*02:02</i>				49,8			
<i>DRB1*11-DQA1*05:05 – DQB1*03:01</i>	<i>DQ2</i> тип	2		1	3 (15,0)		Высокий

\* – *DRB1\*03-DQA1\*05:01-DQB1\*02:01* и *DRB1\*04-DQA1\*03:01-DQB1\*03:02*; \*\* – *DRB1\*03-DQA1\*05:01-DQB1\*02:01* и *DRB1\*07-DQA1\*02:01-DQB1\*02:02*; \*\*\* – *DRB1\*04-DQA1\*03:01-DQB1\*03:02* и *DRB1\*07-DQA1\*02:01-DQB1\*02:02*.

Таблица 3

## Распространенность HLA гаплотипов в различных популяциях [4]

Популяция	Гаплотипы	Частота встречаемости, %
Финляндия	DQ2 и/или DQ8	97,0
Северная Европа	DQA1*0501, DQB1*0201	98,9
Израиль	DQA1*0501, DQB1*0201	80,0
Казахстан	DQA1*0501, DQB1*0201	62,0
Узбекистан	DQA1*0501, DQB1*0201	69,2
Россия, Томск	DQ2 и/или DQ8	70,0
Результаты настоящего исследования	DQ2 и/или DQ8	80,9

В то же время отдельные отечественные исследователи указывают на то, что генотип пациентов в различных регионах может иметь свои особенности, и отсутствие характерных для европейской популяции аллелей не исключает возможность развития заболевания [2].

В связи с этим полученные результаты требуют проведения дальнейших исследований для установления особенностей генотипа больных целиакией в нашем регионе.

**Заключение.** Таким образом, на современном этапе исследований мнения большинства исследователей сходятся на том, что наличие HLA-DQ2 и HLA DQ8 является обязательным, но недостаточным фактором развития целиакии. Отсутствие данных гаплотипов почти полностью исключает диагноз целиакии. Обнаружение у пациентов патологических аллелей в сочетании с серологическими маркерами позволяет с высокой вероятностью предсказать целиакию.

При проведении типирования больных целиакией и с подозрением на целиакию по генам HLA класса II с помощью трехлокусных гаплотипов *DRB1-DQA1-DQB1* было установлено 17 носителей гаплотипов, ассоциированных с целиакией. 4 чел. не имеют данных гаплотипов, но имеют клинику целиакии. Трое больных (якуты – 2 чел., русские – 1 чел.) являются носителями сразу 2 гаплотипов. Обнаружена высокая частота носительства гаплотипа *DRB1\*04 – DQA1\*03:01 – DQB1\*03:02* (DQ8 тип) у якутов (31,1%) по сравнению с русскими (11,6%) и с ранее проводившимися исследованиями (5–10 %), что требует более тщательного молекулярно-генетического исследования у якутской популяции генов HLA (II класс).

## Литература

- Лошкова Е.В. Генетические и иммунологические механизмы формирования клинических проявлений целиакии у детей и подростков

ков и их значение в реабилитации: автореф. дис. ... канд. мед наук / Е.В. Лошкова – Томск, 2009.

Loshkova E.V. Genetic and immunological mechanisms of formation of the clinical manifestations of celiac disease in children and adolescents and their significance in rehabilitation: authors abstract diss. of candidate of medical sciences / E.V. Loshkova. – Tomsk, 2009.

2. Организация динамического наблюдения детей с целиакией / Н.В. Саввина, А.Д. Саввина, Г.М. Мельчанова, Н.Н. Грязнухина // Дальневосточный медицинский журнал – 2009. – № 4. – С. 82-85.

Organization of dynamic observation of children with celiac disease / N.V. Savvina, A.D. Savvina, G.M. Melchanova, N.N. Gryaznukhina // Far East medical journal. – 2009. – № 4. – P.82-85.

3. Касаткина Е.Н. Клинико-лабораторная характеристика различных форм целиакии в зависимости от генетических маркеров заболевания: автореф. дис. ... канд. мед наук / Е.Н. Касаткина. – М., 2009.

Kasatkina E.N. Clinical and laboratory characteristics of different forms of Celiac depending on the genetic markers of the disease: authors diss. ... candidate of medical sciences / E.N. Kasatkina. – M., 2009.

4. Целиакия у детей: решенные и нерешенные вопросы этиопатогенеза / И.Н. Захарова, Т.Э. Боровик, Е.А. Рославцева [и др.] // Вопросы современной педиатрии – 2011. – Т. 10. – №9. – С. 30-35.

Celiac disease in children: solved and unsolved questions of aetiopathogenesis / I.N. Zakharkova, T.E. Borovik, E.A. Roslavtseva [et al.] // Current Pediatrics. – 2011. – Vol.4. – №9. – P.30-35.

5. Louka A.S. HLA in celiac disease: Unravelling the complex genetics of a complex disorder / A.S. Louka, L.M. Sollid // Tissue Antigens. – 2003. – Vol. 61. – P. 105-117.

6. Ludvig M. Celiac Disease Genetics: Current Concepts and practical applications / M. Ludvig, M. Sollid, A. Lie Benedicte / Clinical Gastroenterology and Hepatology. – 2005. – Vol. 3. – P. 843-851.

## Э.В. Баширов, Т.В. Деды, Н.И. Дуглас ИСХОДЫ РАЗЛИЧНОГО ОРГАНОСОХРАНЯЮЩЕГО ЛЕЧЕНИЯ МИОМЫ МАТКИ

УДК 618.14-006.36

Проведено проспективное исследование женщин с миомой матки, обратившихся в клинику для проведения консервативной миомэктомии и эмболизации маточных артерий (ЭМА).

Показано, что ЭМА у больных с миомой матки обеспечивает небольшую травматичность вмешательства при хорошем клиническом эффекте и уменьшение размеров матки, а также позволяет сохранить матку, что особенно актуально у женщин с нереализованной детородной функцией, при противопоказаниях к хирургическому лечению и категорическом отказе от него. В целом, оптимальный результат органосохраняющей терапии миомы матки достигается благодаря не только мастерству хирурга, адекватности выбранного хирургического доступа, предусматривающего минимизацию операционного риска, но и комплексу мероприятий, включающему диагностику нарушений в различных звеньях репродуктивной системы, рациональному ведению пред- и послеоперационного этапов с комплексной реабилитацией.

**Ключевые слова:** миома матки, эмболизация маточных артерий, комплексная послеоперационная реабилитация.

A prospective study of women with uterine fibroids was carried out. These patients went to the clinic for conservative myomectomy and uterine artery embolization. Endovascular UAE has proved to be the most effective method of UF treatment, having fibroid nodes in the size up to 10 cm with a good vascularization, as well as submucous nodes localization. Thus, UAE among patients with UF provides little traumatic intervention with good clinical effect and reduction in the size of the uterus, as well as preserves the uterus, which is especially important for women with unrealized reproductive function, having contraindications to surgery and categorical rejection of it.

**БАШИРОВ Эдуард Владимирович** – к.м.н., доцент Кубанского гос. мед. ун-та МЗ РФ, врач акушер-гинеколог Базовой акушерско-гинекологической клиники ун-та, edikbashirov@rambler.ru; **ДЕДЫ Татьяна Владимировна** – аспирант Медико-стоматологического ун-та им. А.И. Евдокимова, tdedy@mail.ru; **ДУГЛАС Наталья Ивановна** – д.м.н., акушер-гинеколог, зав. кафедрой ФПОВ МИ СВФУ им. М.К. Аммосова, nduglas@yandex.ru.