

**ИДЕНТИФИКАЦИЯ ПОЛИМОРФНЫХ ГЕНОВ, ВЛИЯЮЩИХ  
НА РЕПРОДУКЦИЮ В ПОПУЛЯЦИИ БУРЯТ**<sup>1</sup>Спицына Н.Х., <sup>2</sup>Балинова Н.В.<sup>1</sup>Институт этнологии и антропологии РАН, Москва<sup>2</sup>ФГБНУ «Медико-генетический научный центр имени академика Н.П. Бочкова», Москва

**РЕЗЮМЕ:** В статье представлены результаты комплексного генетического анализа репродуктивных особенностей в популяции бурят. На основании информации о распределении частот 45 аллелей 18 полиморфных генов (ABO, MN, RH, HP, TF, GC, PI, C3, ACP1, PGM1, ESD, GLO1, 6-PGD, AK, PGP, SOD-A, PTC, Cerumen) в выборке 450 женщин пострепродуктивного возраста показано влияние отдельных генетических маркеров и их комплекса на формирование особенностей репродуктивной структуры популяции. Установлено резкое возрастание пропорции фенотипа GC 2-2 и соответствующего аллеля GC\*2 группоспецифического компонента (GC) среди женщин с отягощенным акушерским анамнезом. В этой же когорте буряток выявлено существенное уменьшение уровня наблюдаемой гетерозиготности (Ho) по сравнению с ожидаемой её величиной (He) по комплексу маркеров генов. Для выборок женщин с многоплодиями в акушерском анамнезе, свойственно статистически достоверное возрастание частот относительно редких аллелей TF\*C3 системы трансферрина и PI\*Z системы ингибитора протеиназ ( $\alpha$ 1-антитрипсина) по сравнению с контролем. Результаты исследования расширяют представления о влиянии генетических и средовых компонент на процессы воспроизводства в популяциях человека.

**ВВЕДЕНИЕ**

Исследования генетических основ процессов репродукции в популяциях человека представляются весьма актуальными в условиях социально-экономических и демографических изменений в современной России. Работы, проводившиеся ранее в этой области, касались преимущественно оценок влияния немногих генетических факторов на репродуктивные особенности женщин [16, 3, 4, 15, 14, 7]. К настоящему времени появились работы по идентификации генетических маркеров, ответственных за нарушение репродуктивной функции, в частности за невынашивание беременности [9, 12]. Также большое внимание уделяется генам предрасположенности к мультифакториальным заболеваниям, включая привычное невынашивание беременности [5]. Показано, что наличие делеционных аллелей генов глутатион S-трансферазы M1 и T1 в гомозиготном состоянии достоверно выше у больных с невынашиванием беременности. Обнаружены ассоциации делеции гена GSTM1 с развитием бесплодия у больных эндометриозом [1]. Проблема раннего невынашивания беременности может также иметь иммунологическую причину [6]. Однако отдельные разработки, анализирующие связь репродуктивных характеристик с генетическими признаками, выполнены на ограниченном по численности материале и в группах населения, преимущественно, европейского происхождения. Целью настоящей работы явился генетический анализ параметров репродукции и установление возможного влияния полиморфизма большого ряда независимых генов на особенности воспроизводства у человека.

В сообщении представлены результаты исследования репрезентативной группы женщин буряток завершивших индивидуальную репродукцию. Особенность проводимой работы заключается в комплексности изучения генетических аспектов репродуктивного процесса в популяциях с использованием обширного спектра генетических локусов, поскольку в своих разработках мы исходим из понятия, что геном как целое, представляет собой не совокупность независимых генов, а их целостную, взаимозависимую систему. В качестве рабочей гипотезы была принята предпосылка о зависимости эффектов репродукции индивидов от взаимодействия комплекса средовых и генетических факторов.

## МАТЕРИАЛЫ И МЕТОДЫ

В процессе комплексных экспедиций, начиная с 1986г. в регионы Прибайкалья и Забайкалья были собраны репрезентативные популяционно-генетические и демографические материалы в 12 локальных группах бурят.

Изучено распределение фенотипических и аллельных частот серологических систем АВ0, MN, RH, а также генетических маркеров РТС и Cerumen. Осуществлен анализ полиморфизма генетико-биохимических систем: гаптоглобина (HP), трансферрина (TF), витамин-Д-транспортирующего белка (GC), ингибитора протеиназы (PI), третьего компонента комплемента (C'3), сывороточного фермента псевдохолинэстеразы 1-го локуса (E1), эритроцитарных ферментов: кислой фосфатазы (АСР1), фосфоглюкомутаза (PGM1), эстеразы Д (ESD), глиоксалазы-1 (GLO1), 6-фосфоглюконат дегидрогеназы (6-PGD), аденилаткиназы (АК), фосфогликолат фосфатазы (PGP) и супероксиддисмутаза (SOD-A). У этих же лиц исследовались индивидуальные особенности репродукции, в соответствии с которыми в западной, восточной, а также суммарной группах бурят были выделены: 1) контрольная группа (беременности протекали без акушерской патологии и завершились нормальными родами); 2) многодетные женщины; 3) лица с патологией в акушерском анамнезе (самопроизвольные аборты, выкидыши, мертворождения); 4) женщины с многоплодием.

Проведен сравнительный генетико-демографический анализ репродукции в суммарной выборке 450 человек.

К основным статистическим приемам, использованным в работе, относились: кластерный анализ, методы главных компонент применительно к анализу генных частот, вычисления меры генетических различий для каждой сравниваемой пары популяций [13, 8] с дальнейшим определением генетических расстояний Нея [17]. Использование метода многомерного шкалирования позволяет представить наглядной структуру взаимных популяционных расстояний [11, 2]. Канонический дискриминантный анализ, направленный на нахождение канонических переменных (дискриминантных функций), выявляет наиболее важные направления межпопуляционной изменчивости [18]. Средние значения канонических переменных позволяют представить таксономическую изменчивость больших наборов исходных признаков.

## РЕЗУЛЬТАТЫ И ОБСУЖДЕНИЕ

Статистически значимые различия в аллельных частотах между группами, различающимися по репродуктивным характеристикам, представлены в данных табл. 1.

Приведенные в табл.1 данные выявляют статистически достоверную дифференциацию западной (прибайкальской) и восточной (забайкальской) контрольных групп бурятских женщин по частотам аллелей \*Р гена АВ0, \*С2 гена трансферрина (TF) и \*С гена 6-фосфоглюконат дегидрогеназы (6-PGD) ( $p < 0.05$ ). Природа этих различий отражает исторические этапы формирования восточного и западного субэтносов бурят.

Полученные данные свидетельствуют о том, что группы многодетных женщин восточной и западной групп не отличаются друг от друга по частотам аллелей большинства генетических локусов, а наблюдаемые различия по системам АВ0 и 6-PGD обусловлены субэтническими особенностями. Выявленные статистически достоверные различия между двумя группами буряток сотягощенным акушерским анамнезом по частоте аллеля TF\*Dchi могут быть объяснены существенным возрастанием его частоты в Забайкалье как следствия наблюдающегося в популяциях региона Юго-Восточной Сибири градиента изменчивости в меридианальном направлении этого «дальневосточного» аллеломорфа. Наибольший интерес представляют сопоставления суммарных групп женщин, с различными репродуктивными характеристиками с контрольной выборкой. Так, бурятки с отягощенным акушерским анамнезом резко отличаются от группы «нормы» по распределению частот аллелей системы групп-специфического компонента (GC). Пропорция аллеломорфа GC\*2 у них более чем в два раза превышает таковую в контроле (0.3864 против 0.1638;  $\chi^2 = 12.89$ ,  $p < 0.05$ ).

**Таблица 1. Статистически достоверные различия в частотах аллелей полиморфных генов между группами женщин, дифференцирующихся по репродуктивным особенностям**

Сравниваемые группы	Гены и частоты аллелей					
	<u>AB0*P</u>	<u>TF*C2</u>	<u>PGD*C</u>			
<u>Контроль:</u>						
Прибайкальская	0.1961	0.2759	0.0273			
Забайкальская	0.0854	0.1364	0.1964			
$\chi^2$	5.73	6.67	15.88			
<u>Многодетные:</u>			<u>PGD*C</u>			
Прибайкальская	0.1898		0.0596			
Забайкальская	0.1064		0.1703			
$\chi^2$	5.42		12.42			
<u>Акушерская патология:</u>		<u>TF*D</u>				
Прибайкальская		0.0001				
Забайкальская		0.0606				
$\chi^2$		4.86				
<u>Контроль (суммарно):</u>				<u>GC*1</u>	<u>GC*2</u>	
<u>Акушерская патология (суммарно):</u>				(ЭФ)	(ИЭФ)	
$\chi^2$				0.8230	0.1638	
				0.7260	0.3864	
				4.94	12.89	
<u>Контроль (суммарно):</u>		<u>TF*C3</u>				<u>PI*Z</u>
<u>Многоплодия (суммарно):</u>		0.0044				0.0001
$\chi^2$		0.0435				0.0250
		5.37				5.32
<u>Акушерская патология (суммарно):</u>					<u>GC*2</u>	
<u>Многодетность (суммарно):</u>					(ИЭФ)	
$\chi^2$					0.3864	
					0.2232	
					8.55	

Примечания: ЭФ – данные, полученные методом электрофореза;

ИЭФ - данные, полученные методом изоэлектрофокусирования; d.f. 1; p&lt;0.05

Для группы буряток с многоплодием, характерно увеличение частот редких аллелей TF\*С3 системы трансферрина и PI\*Z системы ингибитора протеиназ (альфа-1-антитрипсина) по сравнению с контролем, где пропорции этих факторов не достигают уровня полиморфизма ( $p < 1\%$ ).

Возрастание частоты фактора PI\*Z у буряток коррелирует с повышением плодовитости, в частности, с эффектом многоплодия. Эти результаты подтверждают наши предшествующие данные об увеличении частоты редких аллелей среди коренного населения высокогорного плато Мургаб (Восточный Таджикистан). В семьях, в которых один из супругов является носителем редких генов PI, зафиксировано достоверное увеличение благоприятных исходов беременностей и низкая постнатальная смертность. Полученные в работе данные подтверждают предположения о том, что функциональные различия типов  $\alpha 1$ -АТ могут приводить к физиологическим сдвигам, следствием которых будет являться дифференцировка индивидов по репродуктивной способности и появление эффекта репродуктивной компенсации [10]. Когорта многодетных женщин не обнаруживает каких-либо существенных различий при сравнении с контрольной группой.

Оценки наблюдаемой ( $H_o$ ) и ожидаемой ( $H_e$ ) величин гетерозиготности по 12 кодоминантным генетико-биохимическим локусам в пострепродуктивной когорте женщин бурятской национальности, объединенных в группы в зависимости от особенностей репродукции, представлены в табл. 2.

**Таблица 2. Средние величины наблюдаемой ( $H_o$ ) и ожидаемой ( $H_e$ ) гетерозиготности по совокупности 12 кодоминантных локусов в группах буряток с различными репродуктивными характеристиками**

Группа	Репродуктивные характеристики	$H_o$	$H_e$	F (индекс фиксации Райта)
I	Нормальная репродуктивная функция (контроль)	0.2862	0.2837	-0.0088
II	Многодетность	0.2945	0.2972	+0.0091
III	Многоплодие	0.2835	0.2834	+0.0004
IV	Отягощенный акушерский анамнез	0.2743	0.2867	+0.0433

Как видно из анализа средних величин наблюдаемой ( $H_o$ ) и ожидаемой ( $H_e$ ) гетерозиготности по совокупности 12 кодоминантных локусов, приведенных в табл. 2, значения индекса фиксации (F) в большинстве случаев незначительно отклоняются от нуля, что свидетельствует о сопоставимости наблюдаемых величин средней гетерозиготности с теоретически ожидаемыми значениями. Исключение составляет группа женщин с отягощенным акушерским анамнезом, в которой наблюдаемая гетерозиготность по совокупности рассматриваемых локусов заметно отклоняется от ожидаемой и отмечается выраженная тенденция к изогаметации по совокупности изученных генов. При этом величина индекса фиксации F более чем на порядок превышает значения его в других сравниваемых группах.

Определение взаимоположения рассматриваемых групп западных и восточных буряток (без выборки с многоплодием) в пространстве частот 47 аллелей изученных локусов графически представлено на рис. 1 и 2.

Анализ главных компонент, при рассмотрении генетических расстояний М. Нея [17], и канонического дискриминантного анализа демонстрируют, что каждая из выделенных групп отличается своим характерным сочетанием частот аллелей (рис. 1 и 2).

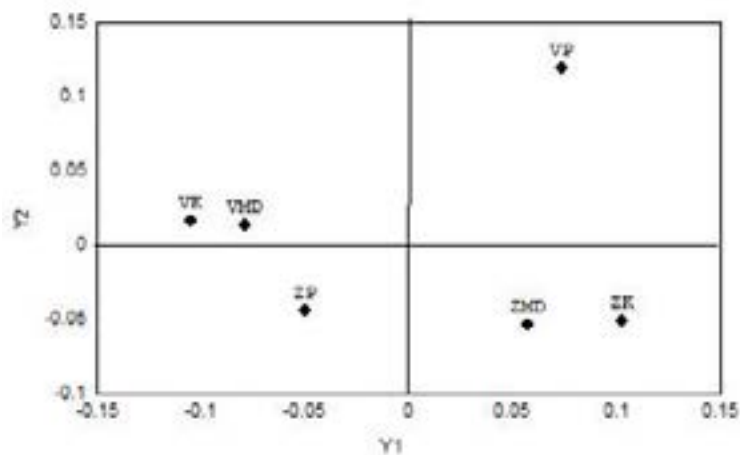


Рис. 1. Взаимоположение западных и восточных групп бурятков в пространстве генных частот в соответствии с методом главных компонент:  
 ZK – западн. контроль;  
 VK- восточн. контроль;  
 ZMD- западн. многодетные;  
 VMD-восточн. многодетные;  
 ZP – западн. с патологией;  
 VP-восточн. с патологией.

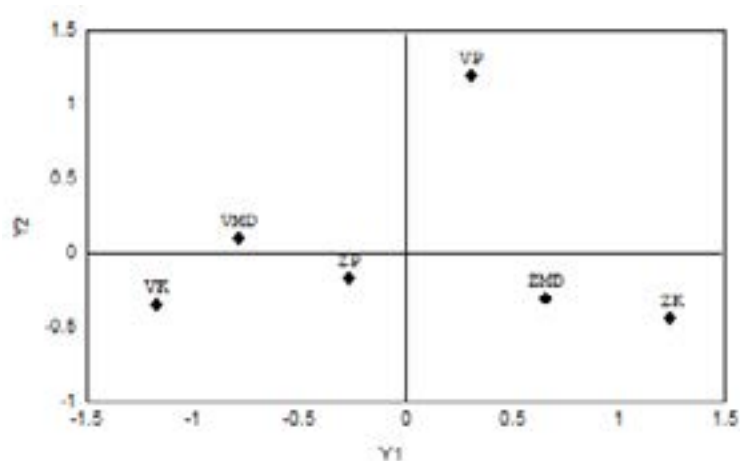


Рис. 2. Взаимоположение западных и восточных групп бурятков в пространстве генных частот по методу многомерного шкалирования расстояний Нея:  
 ZK - западн. контроль;  
 VK - восточн. контроль;  
 ZMD-западн.многодетные;  
 VMD-восточн.многодетные;  
 ZP - западн. с патологией;  
 VP-восточн. с патологией.

Вследствие малочисленности когорты женщин с многоплодием при сравнительном анализе прибайкальских и забайкальских бурят представлены три группы женщин: контрольная, с отягощенным акушерским анамнезом (выкидыши, спонтанные аборт, мертворождения) и многодетные. Как и следовало ожидать, и у западных, и у восточных бурят женщины с отягощенным акушерским анамнезом (ZP, VP) занимают весьма отдаленное положение от других когорт по совокупности изученных генов; они также полярно удалены и друг от друга. Группы многодетных женщин (ZMD, VMD) близки к контрольным (ZK, VK), что отражает исторические этапы воспроизводства в популяциях человека, когда многодетность в семьях являлась нормой. Следует подчеркнуть, что это наблюдение отражает близость двух «норм» - исторической и современной.

На рис. 3 и 4 представлен анализ суммарных групп бурятских женщин.

Локализация групп бурятков, различающихся по особенностям репродукции, с включением в анализ женщин с многоплодием (MP), в пространстве генных частот 47 аллелей, выявляет сходную картину дифференциации групп, в которой когорта с многоплодием занимает наиболее удаленное положение.

Вклад изученных аллелей в общую изменчивость, представленный на рис. 5, демонстрирует позиции аллелей, которые ассоциируются с анализируемыми репродуктивными когортами женщин. Результаты свидетельствуют, что наибольший вклад в общую изменчивость обеспечивают генетические системы RH, GC, MN, AB0, TF, Cerumen.

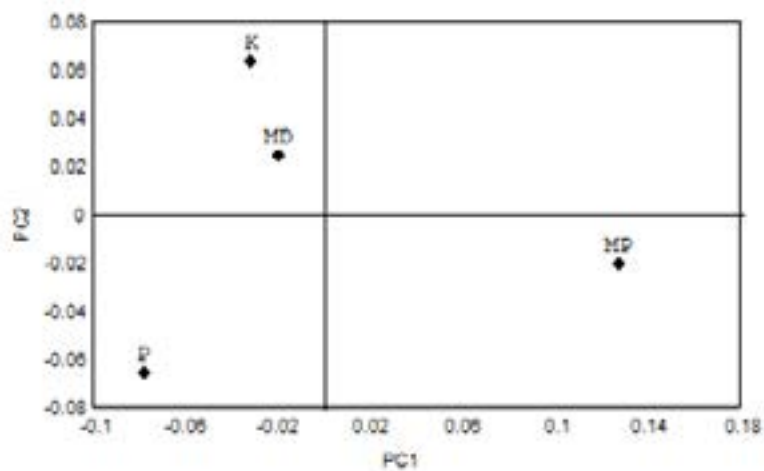


Рис. 3. Взаимоположение групп буряток в пространстве генных частот в соответствии с методом главных компонент:  
 К – контроль;  
 MD-многодетные;  
 MP-многоплодные;  
 P - акушерская патология.

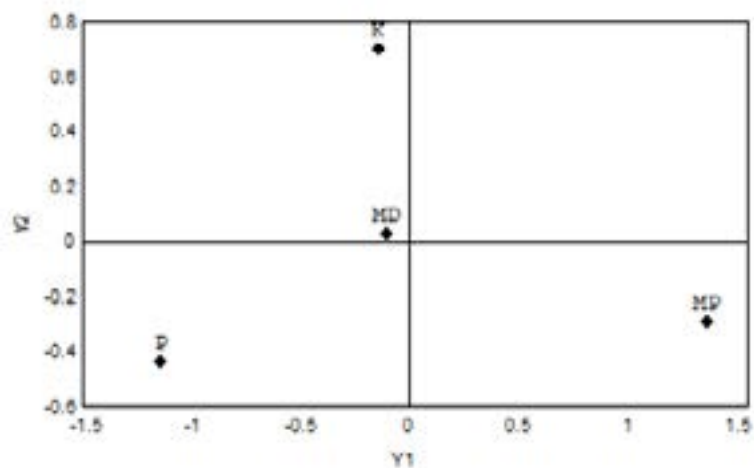


Рис. 4. Взаимоположение групп буряток в пространстве генных частот по методу многомерного шкалирования расстояний Нея.  
 К - контроль;  
 MD-многодетные;  
 MP- многоплодные;  
 P - акушерская патология.

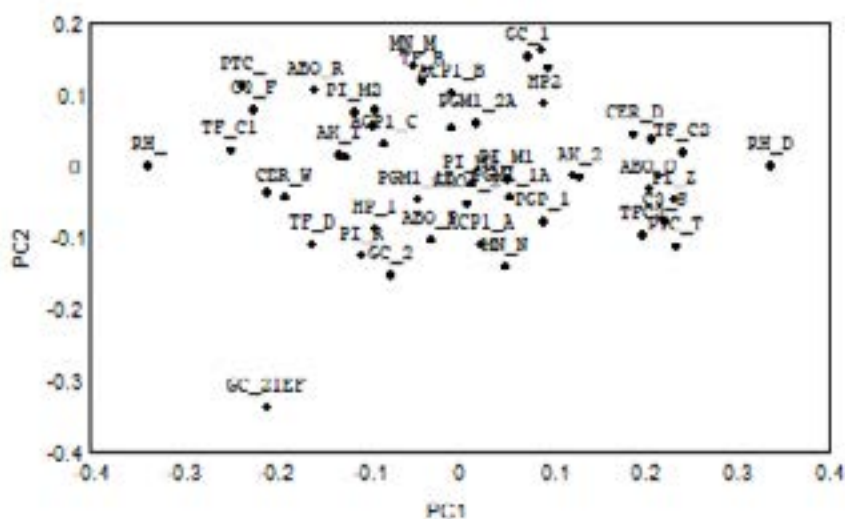


Рис. 5. Локализация аллелей в пространстве первых двух главных компонент.

Так, для группы буряток с акушерской патологией характерно увеличение частот Rh\*d-, Gc\*2, Ser\*W, PTC\*t, TF\*D (левый фрагмент графика). Напротив, когорта женщин с многоплодием в анамнезе отличается отсутствием RH (-), наиболее высокой частотой фактора Ser\*d, повышенной концентрацией редкого аллеля PI\*Z и высокой частотой аллеля TF\*C2 (правый фрагмент графика). Центральную область на графике занимают аллели, идентифицирующиеся с контрольной группой и многодетными женщинами, что свидетельствует об их генетической близости.

Следует подчеркнуть, что установленная дифференциация рассмотренных групп обусловлена аллельными различиями полифункциональных генов GC, PI и TF, связанных, в частности, с иммунными характеристиками.

Таким образом, сравнительный генетический анализ групп женщин бурятской национальности, проведенный в зависимости от репродуктивных характеристик и взаимоотношения в пространстве совокупности 47 аллелей 18 независимых локусов, позволяет идентифицировать специфические генетические особенности, связанные с репродукцией.



#### СПИСОК ЛИТЕРАТУРЫ

1. Викторова Т.В., Галимов Ш.Н., Абазова Э.Ф. и др. Генетические маркеры репродуктивной патологии у женщин в условиях антропогенного загрязнения окружающей среды. - Уфа. 2005. - ДизайнПолиграфСервис. - 24 С.
2. Дейвисон М. Многомерное шкалирование. - М. Финансы и статистика. 1988. - 168 С.
3. Дуброва Ю.Е., Алтухов Ю.П., Кучер А.Н., Икрамов К.М. Гетерозиготность по биохимическим и иммунологическим маркерам генов и изменчивость морфофизиологических признаков у человека // Генетика. - 1988. - Т. 24. № 3.- С. 556-563.
4. Дуброва Ю.Е., Посух О.Л., Сукерник Р.И. Отрицательная связь между гетерозиготностью и потенциальной плодовитостью в популяции эвенов Якутии // Генетика. - 1990. - Т. 26. № 10. - С. 1880-1883.
5. Ковалевская Т.С., Вассерман Н.Н., Тверская С.М., Поляков А.В.. Генетические аспекты невынашивания беременности // Медицинская генетика. - 2003. - Т. 2. № 11. - С. 480 - 484.
6. Коненков В.И. Медицинская и экологическая иммуногенетика. - СО РАМН, Новосибирск, 1999. - 250 С.
7. Кучер А.Н. Динамика генетико-демографической структуры и генетическое разнообразие коренных и пришлых популяций Сибирского региона. Автореферат докт. дисс. биол. наук. - Томск. 2001.- С. 43.
8. Пасеков В.П. Генетические расстояния. - М. ВИНТИ. 1983. Итоги науки и техники. Серия "Общая генетика". Т. 8. - С. 27.
9. Серова Л.Д., Манишкина Р.П., Карпова Т.В. и др. Система HLA в медико-генетическом консультировании женщин с привычным невынашиванием беременности. - М.: Институт геронтологии МЗ РФ. 1977. - 18 С.
10. Спицын В.А., Новорадовский А.Г., Спицына Н.Х., Парик Ю.Я. Полиморфизм альфа-1-антитрипсина в популяциях Памира. Репродуктивная компенсация - возможный механизм поддержания генетического разнообразия по генам PI // Генетика. - 1989. -Т. XXV. № 12. - С. 2218-2224.
11. Терехина А.Ю. Анализ данных методом многомерного шкалирования.- М.: Наука. 1986. - 121 С.
12. Beer A.E., Quebbman J.F., Ayers J.W.T. et al. Major histocompatibility complex antigens, maternal and paternal immune responses and chronic habitual miscarriage // Am. J. Obstet. Gynecol. - 1981. - Vol. 141. - P.987-999.


13. Harpending H., Jenkins T. Genetic distance among Southern African populations. In "Methods and theories of anthropological genetics". -University of New Mexico press, Albuquerque. - 1973. Ed. M.H. Crawford and P.L. Workman. - 509 p.
14. Kelso A.J., Siffert T., Thieman A. Do type B woman have more offspring?: An instance of asymmetrical selection at the ABO blood group locus // Amer. J. Hum. Biol. - 1995. - Vol. 7. - P. 41-44.
15. Lecomte M.C., Garbarz M., Gautero H. et al. Molecular basis of clinical and morphological heterogeneity in hereditary elliptocytosis (HE) with spectrin I variants // British J. Haematol. - 1993. - Vol. 85. - P. 584-595.
16. Mourant A.E., Kopec A.C., Domaniewska-Sobczak K. Blood groups and diseases. A study of associations of diseases with blood groups and other polymorphisms. - 1978. Oxford monographs on medical genetics. Oxford University press. New York - Toronto. - 328 P.
17. Nei M. The theory of genetic distance and evolution of human races // Jap. J. Hum. Genet.- 1978. - Vol. 23. - P. 341-369.
18. Seal H.L. Multivariate statistical methods for biologists. - 1966. Methuen and Co., London. - 209 P.

## GENETIC ANALYSIS OF REPRODUCTION IN THE BURYAT POPULATION

<sup>1</sup>N.Kh. Spitsyna, <sup>2</sup>N.V. Balinova

<sup>1</sup>Institute of Ethnology and Anthropology, Russian Academy of Sciences, Moscow

<sup>2</sup>Research Centre for Medical Genetics, Russian Academy of Medical Sciences, Moscow

 **ABSTRACT:** A complex survey based on population-genetic methods and a study of a wide spectrum of genetic systems (45 alleles from 18 independent loci) was undertaken among 450 Buryat women of post-reproductive age. The results obtained showed the influence of particular genetic markers and their complex on the formation of peculiarities in the reproduction structure of the Buryat population. A sharp increase in phenotype GC 2-2 frequency and the corresponding Gc\*2 allele of the group-specific component (GC) was established for women groups with burdened obstetric records. These groups are characterized also by a considerable decrease in the observed heterozygosity (Ho) as compared to its expected value (He). Samples including women with multiple pregnancies in the recorded obstetric anamnesis are characterized by a significant increase in the frequency of the rare alleles TF\*C3 of the transferrin system and those of PI\*Z belonging to the proteinase inhibitor system ( $\alpha$ 1-antitrypsin) as compared to the control group. The results obtained widened current knowledge about the influence of genetic and environmental components on reproduction processes in human populations.

### ОБ АВТОРАХ:

**Спицына Наиля Хаджиевна**, доктор исторических наук, Институт этнологии и антропологии РАН, 119991 Москва, Ленинский проспект, 32А, e-mail: nailya.47@mail.ru

N.Kh. Spitsyna. Doctor of Historical Sciences, The Institute of Ethnology and Anthropology, Russian Academy of Sciences, Leninsky pr, 32-a, 119991, Moscow

**Балинова Наталья Валерьевна**, доктор биологических наук, ФГБНУ «Медико-генетический научный центр имени академика Н.П. Бочкова», 115522, г. Москва, ул. Москворечье, д.1, e-mail: ecolab@medgen.ru

N.V. Balinova, Doctor of Biological Sciences, Research Centre for Medical Genetics, Russian Academy of Medical Sciences, Moskvorechie, 1, 115522 Moscow, Russia.