

УДК: 575.1:612.661-053.6

ОСОБЛИВОСТІ ЧАСТОТНОГО РОЗПОДІЛУ АНТИГЕНІВ СИСТЕМИ HLA В ЯДЕРНИХ СІМ'ЯХ ХЛОПЦІВ-ПІДЛІТКУВ З ГІПОТАЛАМІЧНИМ СИНДРОМ ПУБЕРТАТНОГО ПЕРІОДУ

Н.В.Багацька, Л.І.Глотка, Б.В.Банніков

ДУ «Інститут охорони здоров'я дітей та підлітків АМН України»

Актуальність проблеми

Сьогодні загально визнано, що сімейне накопичення певних захворювань у родоводі пробанда може свідчити про наявність спадкової схильності до хвороби. Використання антигенів системи HLA як імуногенетичних маркерів ГСПП в сім'ях хворих дає змогу не тільки виявити наявність спадкової схильності до захворювання, але й встановити гаплотипи хворих осіб та успадкування генів, відповідальних за формування схильності до захворювання. У наших попередніх дослідженнях, проведених у рамках комплексної НДР «Розробити нові методи лікування гіпоталамічного синдрому пубертатного періоду у хлопців із урахуванням механізмів прогресування захворювання», визначено певні антигени, які є маркерами схильності до гіпоталамічного синдрому пубертатного періоду (ГСПП) [1, 2].

Слід зазначити, що питання: «Від кого ж з батьків хлопчик успадкував певні антигени, які є маркерами схильності до ГСПП?», залишається недослідженим, що й обумовило необхідність проведення даного дослідження.

Метою дослідження було визначити особливості частотного розподілу антигенів системи HLA-A, B локусів у членів ядерних сімей хлопців із ГСПП.

Матеріали і методи дослідження

Дослідження розподілу антигенів системи HLA I класу проведено в 30 ядерних сім'ях (матерів, батьків, пробандів).

HLA-фенотип встановлювали у стандартному двоступеневому мікролімфоцитотоксичному тесті за Терасакі в модифікації Ж.Доссе [3]. Використовували HLA-сироватки Санкт-Петербурзького НДІ гематології і переливання крові (Росія). Вивчали 20 специфічностей локусу A, 37 – локусу B.

Групу порівняння склали 30 ядерних сімей (матері, батьки, пробанди), у яких не визначалося цукрового діабету, артеріальної гіпертензії, ожиріння і які були обстежені в ДУ «Інститут охорони здоров'я дітей та підлітків АМН України».

Статистичну обробку проводили загальноприйнятими методами (χ^2) у пакеті статистичних програм «SPSS Statistics 17,0».

Результати дослідження та їх обговорення

За даними імуногенетичного дослідження, в ядерних сім'ях хлопців, хворих на ГСПП, виявлено високу частоту визначення в локусі A антигенів A24 (34,1%), A11 (26,1%), A1 (21,6%), A2 (19,3%), генні частоти котрих склали 0,1882; 0,1406; 0,1145; 0,1018 відповідно. З меншою частотою реєструвалися антигени A26 (17,1%), A28 (13,6%), A3 (12,5%), A29 (11,4%), частота генів яких дорівнювала 0,0892; 0,0707; 0,0646 та 0,0585 відповідно. У поодиноких випадках у локусі A у членів ядерних сімей виявлялися антигени A31 (1,1%) та A32 (2,3%), частоти генів яких становили 0,0057 та 0,0114 відповідно. У локусі B з високою частотою реєструвалися антигени B16 (26,1%), B15 (23,9%), B7 (15,9%), генні частоти яких – 0,1406; 0,1274; 0,0829 відповідно. Рідше визначалися антигени B13 (13,6%), B35 (11,4%), B14 (10,2%) та B18 (10,2%), частота генів – 0,0707; 0,0525 та 0,0525 відповідно.

При зіставленні результатів гістотипування у членів ядерних сімей хлопців із ГСПП з групою порівняння встановлено вірогідні відмінності у частоті визначення антигенів A3, A10, A29, A34 в локусі A та B7, B8, B12, B13, B16, B18, B38 та B40 в локусі B.

При відборі найбільш істотних відмінностей у частотному розподілі антигенів системи HLA встановлено позитивні і найбільш високі значення відносного ризику (RR) для антигенів A29 (RR=4,74), B7 (RR=3,74), B13 (RR=5,78), B16 (RR=2,75) та B18 (RR=21,62). Слід

вказати, що показники атрибутивного ризику (δ), який більш точно відображає наявність позитивних зв'язків між антигенами і захворюванням, були найбільшими для антигенів B7 ($\delta=0,12$), B13 ($\delta=0,11$) та B16 ($\delta=0,17$).

Поряд з антигенами, які зустрічалися значно частіше у членів ядерних сімей хлопців із ГСПП, ніж у групі порівняння, визначалися антигени, що реєструвалися вірогідно рідше. Так, у локусах A і B встановлено знижену частоту носіїв антигенів A3, A10, A34, B8, B12, B38, B40. Для цих же антигенів встановлено негативні асоціативні зв'язки за показниками відносного (RR) та атрибутивного ризику (δ): A3 (RR=0,38; $\delta=-0,20$), A10 (RR=0,15; $\delta=0,06$), A34 (RR=0,09; $\delta=0,0$), B8 (RR=0,05; $\delta=-0,23$), B12 (RR=0,05; $\delta=-0,09$), B38 (RR=0,18; $\delta=-0,10$), B40 (RR=0,29; $\delta=-0,13$).

Найвищі значення превентивної фракції (PF) серед антигенів, що зустрічалися зі зниженою частотою, відмічено для антигенів A10 (PF=4,23), B8 (PF=16,62), B12 (PF=3,67), B38 (PF=4,09) та B40 (PF=2,08).

В ядерних сім'ях було проаналізовано 325 гаплотипів і фенотипів локусів A і B. При зіставленні гаплотипів в ядерних сім'ях пробандів із ГСПП із сім'ями з групи порівняння найбільш частими були гаплотипи: A24B16 (14,3%; $\chi^2=3,84$; RR=2,85; $\delta=0,08$; $p<0,05$); A11B16 (12,8%; $\chi^2=8,07$; RR=7,98; $\delta=0,09$; $p<0,01$); A24B15 (7,3%; $\chi^2=3,84$; RR=4,70; $\delta=0,05$; $p<0,05$); A24B14 (4,8%; $\chi^2=4,18$; RR=9,64; $\delta=0,04$; $p<0,05$); A26B13 (6,0%; $\chi^2=4,18$; RR=9,64; $\delta=0,04$; $p<0,05$); A29B13 (4,8%; RR=9,64; $\delta=0,04$; $p<0,05$); A24B8 (1,2%; RR=6,59; $\delta=0,15$; $p<0,05$). Інші гаплотипи і фенотипи у членів ядерних сімей реєструвалися в поодиноких випадках.

Співставлення частоти визначення гаплотипів HLA в сім'ях пробандів із ГСПП з аналогічними ознаками в групі порівняння свідчило про збільшення частоти гаплотипів A11B16, A24B14, A24B15, A24B16, A26B13, A29B13. Рідше у членів ядерних сімей пробандів із ГСПП реєструвався гаплотип A24B8, превентивна фракція (PF) якого дорівнювала 5,44.

Серед фенотипів HLA превалювали A1A24, A2A11, A24A28. При зіставленні частоти фенотипів HLA в двох групах порівняння встановлено вірогідне підвищення частоти фенотипів A1A24 та A2A11 в ядерних сім'ях пробандів із ГСПП.

Отже, у членів ядерних сімей хлопців із ГСПП вірогідно частіше визначалися гаплотипи A11B16, A24B14, A24B15, A24B15, A26B13, A29B13; фенотипи A1A24, A2A11; рідше – гаплотип A24B8.

Надзвичайно важливим було вивчення особливостей розподілу антигенів системи HLA безпосередньо у батьків та їх дітей, що дозволило не тільки з'ясувати частоту носійства антигенів, які можуть мати прогностичне значення у формуванні ГСПП у хлопчиків, але й простежити передачу певних антигенів від батьків, у яких діагностувалися ознаки гіпоталамічного синдрому, дітям.

У батьків пробандів із ГСПП в локусі А з найбільшою частотою зустрічалися антигени А1 (35,7%), А11 (21,4%), А24 (21,4%). Трохи рідше визначалися антигени А3 і А29 (14,3%); з однаковою частотою (10,7%) реєструвалися антигени А28 та А30. Серед антигенів локусу В у батьків пробандів із ГСПП найчастіше виявлялися антигени В13 (17,9%), В7 та В16 (14,3%). Антигени В15, В17, В18, В35, В41, В51 мали однакову частоту визначення (10,7%).

У матерів хлопців із ГСПП в локусі А превалювали антигени А24 (40,0%), А11 (26,7%), А2 та А3 (20,0%). Антигени А25, А26, А28 виявлялися з однаковою частотою (16,7%). У 10,0% випадків реєструвався антиген А1. У 43,3% матерів у локусі В визначався антиген В15. Другим за визначенням антигеном був В16 (30,0%), третім – антиген В35 (13,3%).

Інші антигени локусів А і В як у батьків, так і у матерів реєструвалися у поодиноких випадках і статистично не відрізнялися.

Досліджуючи частоту антигенів у хлопців-підлітків із ГСПП із ядерних сімей, ми встановили, що в локусі А з найбільшою частотою визначалися антигени А24 (40,0%) та А11 (30,0%); в локусі В – антиген В16 (33,3%). У 20,0% випадків реєструвалися антигени А1 та В55; у 16,7% – антигени А26, А29, В7; у 13,3% – антигени А28, В13 та В18. Інші антигени локусу А і В виявлялися з частотою 3,3% (А3, А19, А32, В21, В37, В56, В60, В61, В62).

Порівнюючи частоту розподілу антигенів системи HLA локусів А та В, ми встановили, що вірогідні відмінності спостерігалися лише між пробандами із ГСПП та батьками в частоті антигенів А3, А30, В12, В22, В38, В40; між хворими хлопцями та їх матерями – у частоті антигенів А3, А30, В15, В19, В24 та В27, тобто спостерігався збіг за виявленням двох антигенів у хворих хлопців порівняно з обома батьками (А3, А30). До того ж як у батьків, так і у матерів антигени

А3, А30, В27 визначалися вірогідно частіше, ніж у синів. У батьків хлопців із ГСПП також вірогідно превалювали антигени В27, В38 та В41; у матерів – антигени В15, В19, В26 та В27 порівняно із синами, хворими на ГСПП.

Таким чином, порівняльний аналіз, проведений між батьками та їхніми синами, хворими на ГСПП, дозволив встановити ряд статистично значущих відмінностей у частоті визначення певних антигенів системи HLA.

Відомо, що в рідких випадках у результаті кросинговеру успадкування блоком (HLA-гаплотипом) може порушуватися, і внаслідок цього утворюється рекомбінантний гаплотип, але серед обстежених підлітків цього феномена не спостерігалось. Отже, отримані дані свідчать про високий ступінь HLA-асоційованості ГСПП в сім'ях пробандів порівняно із сім'ями, в яких не діагностувався гіпоталамічний синдром у підлітків або гіпертонічна хвороба, ожиріння, цукровий діабет II типу у батьків.

Висновки

1. Встановлено схожі відмінності в антигенному складі HLA у членів ядерних сімей та в групі хлопців-підлітків із ГСПП порівняно з контролем, що вказує на сімейне накопичення патологічних генів, які є прогностичними у формуванні ГСПП у хлопчиків.

2. Порівняльний аналіз, проведений між батьками та їхніми синами, хворими на ГСПП, дозволив встановити ряд вірогідних відмінностей у частоті визначення певних антигенів системи HLA. Слід зазначити, що як у батьків, так і у матерів антигени А3, А30, В27 визначалися вірогідно частіше, ніж у синів.

3. У батьків хлопців із ГСПП виявлено вірогідне превалювання антигенів В27, В38 та В41, у матерів – антигенів В15, В19, В26 та В27 порівняно із синами, хворими на ГСПП. Антигени А24, А25, В16, які є маркерами схильності до ГСПП, хлопці частіше успадкували від матерів, а антиген А11 – від батьків.

Література

1. Багацька Н.В. Особливості розподілу HLA-антигенів у хлопців з різними варіантами гіпоталамічного синдрому пубертатного періоду / Н.В.Багацька, І.Г.Деменкова, Л.І.Глотка // Клінічна ендокринологія та ендокринна хірургія. – 2006. – №2 – С. 41-43.

2. Багацкая Н.В. Иммуногенетическая характеристика мальчиков с гипоталамическим синдромом пубертатного периода / Н.В.Багацкая, Л.И.Глотка, И.Г.Деменкова // Вісник ХНУ ім. В.Н.Каразіна. Серія Біологія. – 2007. – Вип. 5, №749. – С. 46-51.
3. Terasaki P.J. Manual tissue typing techniques / P.J.Terasaki et al. – Bethesda, 1970. – №N6 – P. 42-45.

Багацька Н.В., Глотка Л.І., Банніков Б.В. Особливості частотного розподілу антигенів системи HLA в ядерних сім'ях хлопців-підлітків з гіпоталамічним синдромом пубертатного періоду (ГСПП).

У роботі надані дані про частотний розподіл антигенів системи HLA у членів ядерних сімей хлопчиків-підлітків з гіпоталамічним синдромом пубертатного періоду (ГСПП). Встановлено схожі відмінності в частоті певних антигенів і гаплотипів системи HLA у членів ядерних сімей хлопчиків-підлітків в порівнянні зі здоровими сім'ями. Визначено схожість і відмінності в частоті антигенів у батьків, матерів і пробандів із ГСПП. Виявлено, що антигени A24, A25, B16, які є маркерами схильності щодо ГСПП, пробанда частіше наслідували від матерів, а антиген A11 - від батьків.

Ключові слова: антигени, гаплотипи, ядерні сім'ї, гіпоталамічний синдром.

Багацкая Н.В., Глотка Л.И., Банников Б.В. Особенности частотного распределения антигенов системы HLA в ядерных семьях мальчиков-подростков, с гипоталамическим синдромом пубертатного периода (ГСПП).

В работе представлены данные о частотном распределении антигенов системы HLA у членов ядерных семей мальчиков-подростков с гипоталамическим синдромом пубертатного периода (ГСПП). Установлены сходные различия в частоте определенных антигенов и гаплотипов системы HLA у членов ядерных семей мальчиков-подростков по сравнению со здоровыми семьями. Определено сходство и различие в частоте антигенов у отцов, матерей и пробандов с ГСПП. Выведено, что антигены A24, A25, B16, которые являются маркерами предрасположенности к ГСПП, пробанды чаще наследовали от матерей, а антиген A11 – от отцов.

Ключевые слова: антигены, гаплотипы, ядерные семьи, гипоталамический синдром.

Bagatskaya N.V., Glotka L.I., Bannykov B.V. Some peculiarities of frequency distribution of the HLA system antigens in nuclear families bringing up adolescent boys with the hypothalamic syndrome of puberty (HSP).

Similar distinctions in the incidence of certain antigens and haplotypes of the HLA system in members of nuclear families, bringing up adolescent boys, in

comparison with healthy families were established. Were similarity and distinction in the incidence of antigens in fathers, mothers and probands with the HSP determined. It was revealed that A24, A25, and B16 antigens, being the markers of predisposition to the HSP, were inherited by probands from their mothers while A11 antigen was inherited from their fathers.

Key words: antigens, haplotypes, nuclear families, hypothalamic syndrome.

УДК: 576.316:616.69-008.6

СІМЕЙНИЙ ВИПАДОК ЗБАЛАНСОВАНОЇ ТРАНСЛОКАЦІЇ Т(1;7), АСОЦІЙОВАНОЇ З АЗОСПЕРМІЄЮ

Н.Л.Гулеюк¹; Г.М.Безкоровайна²; М.Я.Тиркус¹; І.А.Сєднева¹; І.Р.Ткач¹; Л.О.Михайлишин⁰; І.Я.Кожема⁰

ДУ «Інститут спадкової патології АМНУКРАЇНИ»¹, Міжобласний медико-генетичний центр², МЦ «Інтерсоно»⁰, м.Львів

Актуальність проблеми

Непліддям страждають близько 15% подружніх пар, і майже в половині випадків вони обумовлені чоловічим фактором, найчастіше асоційованим з такими порушеннями сперматогенезу, як олігоспермія або азооспермія [1, 4-6, 8, 9, 11, 12, 19, 20]. Ці порушення зумовлені переважно генетичними чинниками, зокрема численними структурними змінами хромосом або мутаціями в генах, відповідальних за сперматогенез. Серед неплідних чоловіків частота структурних хромосомних аномалій є в 10 разів вищою (приблизно 5,1%) порівняно з популяційною частотою (0,5%), причому у 3,8% задіяні статеві хромосоми і в 1,3% – аутосоми. Порушення каріотипу зустрічаються у 4,6% чоловіків з олігоспермією та у 13,7% пацієнтів з азооспермією. В осіб з олігоспермією частіше фіксуються аутосомні транслокації (3%) на відміну від осіб з азооспермією, для яких характерні численні структурні зміни статевих хромосом (12,6%) [20].

Серед генів, залучених у процес контролю, регуляції та реалізації сперматогенезу, центральне місце займають гени Y-хромосоми. Мікроредації AZF локусу є однією з найпоширеніших генетичних причин непліддя у чоловіків з тяжкими порушеннями сперматогене-