

УДК: [575,116; 616-008.9] – 053.2/5

Иммуногенетическая характеристика мальчиков с гипоталамическим синдромом пубертатного периода
Л.И.Глотка¹, Н.В.Багацкая^{1,2}, И.Г.Деменкова¹

¹*Институт охраны здоровья детей и подростков АМН Украины (Харьков, Украина)*

²*Харьковский национальный университет имени В.Н.Каразина (Харьков, Украина)*
iozdp@ic.kharkov.ua

Обследовано 133 мальчика, больных гипоталамическим синдромом пубертатного периода (ГСПП), в возрасте 14–17 лет. Изучены особенности распределения антигенного состава системы HLA у больных подростков с учетом клинического варианта ГСПП. Установлены положительные и отрицательные ассоциации между антигенами, фенотипами и гаплотипами системы HLA и заболеванием. Выявлены антигены, обладающие прогностическими или превентивными свойствами в формировании данной патологии.

Ключевые слова: *мальчики, гипоталамический синдром пубертатного периода, антигены, фенотипы, гаплотипы, система HLA.*

Введение

Гипоталамический синдром пубертатного периода (ГСПП) – полиэтиологическое заболевание лиц молодого возраста, обусловленное дисфункцией гипоталамуса и формированием гормонально-метаболических нарушений (Хижняк, 2002, 2003; Плехова, Хижняк, 2004; Строев и др., 2003). Гипоталамический синдром объединяет многие симптомы и синдромы, имеет хроническое, часто рецидивирующее течение со склонностью к развитию ожирения, артериальной гипертензии (АГ), нарушению репродуктивной функции (Терещенко, 1987, 1991; Миняйлова, Казакова, 2002; Плехова та ін., 2005). Согласно данным эпидемиологических исследований, проведенных сотрудниками Института охраны здоровья детей и подростков АМНУ, частота ГСПП достигает 1% среди юношей. Существует мнение, что ГСПП развивается в подростковом возрасте после перенесенных инфекций, черепно-мозговых травм, хронического стресса или в результате комбинации этих и других факторов. Нейроэндокринная перестройка детского организма в пубертатном периоде, в свою очередь, может также являться пусковым механизмом формирования данного заболевания. Следует отметить, что перечисленные факторы могут вызывать первичное поражение гипоталамуса, в то время как вторичное поражение межучочного мозга возникает вследствие систематического перекармливания в раннем детском возрасте на фоне конституционального ожирения. В данном случае имеет значение не только перенапряжение центров гипоталамуса, регулирующих аппетит, но и особенности периферического стероидогенеза, происходящего в жировой ткани при ожирении (Sorof, Daniels, 2002).

В исследованиях, проведенных О.О.Хижняк (Хижняк, 2005), показано, что к неблагоприятным факторам, оказывающим влияние на развитие ГСПП у мальчиков, следует отнести семейное накопление ожирения, гипертонической болезни, сахарного диабета 2 типа; патологическое течение беременности и родов у матерей больных; наличие закрытых черепно-мозговых травм, хронических тонзиллитов у обследованных мальчиков. Учитывая, что неблагоприятный характер течения заболевания в период полового созревания может привести к формированию гипертонической болезни, сахарного диабета 2 типа с тяжелыми осложнениями во взрослом возрасте, возникла необходимость разработки ранних прогностических критериев, которые можно использовать для выделения группы повышенного риска к формированию данного заболевания.

Одним из комплексов, который является общепризнанным иммуногенетическим маркером и широко используется в прогнозировании многих заболеваний, является главный комплекс гистосовместимости.

Накопленные данные позволяют считать, что система HLA является той генетической структурой, которая связывает «индивидуальность организма» с его способностью противостоять натиску факторов окружающей среды. С участием генов этого комплекса протекают реакции на аллотрансплантационные антигены, в ряде работ показана его связь с устойчивой восприимчивостью индивида к ряду заболеваний (Зарецкая, Абрамов, 1986). Главный комплекс гистосовместимости осуществляет также контроль цАМФ, уровня тестостерона, развития чувствительности к стероидам, клеточной адгезии (Шабалин, Серова, 1988).

Наиболее примечательной чертой системы HLA является ее чрезвычайный полиморфизм, который обеспечивает высокую степень индивидуальной чувствительности по антигенам. На

популяційному рівні ступінь поліморфізму HLA-антигенів I і II класів унікальна: крім того, що у кожного гена маєтись більше число аллелів, кожен алель зустрічається в популяції з відносно постійною частотою. Число амінокислотних розходжень між аллелями HLA також незвичайно велике (Імуногенетика людини, 1994).

Функціональне значення системи HLA складає в тому, що молекули HLA як рецептори приймають участь в регуляції процесів активації імуннокомпетентних клітин. Встановлено, що на поверхні клітин молекули взаємодіють з поверхневими рецепторами пептидних гормонів і ростових факторів: інсуліновими рецепторами, рецепторами глюкагона, епідермального ростового фактора, рецепторами для інтерлейкіна-2, утворюючи інтермолекулярні комплекси і впливаючи на експресію і функцію цих важливих рецепторів (Зарецька, 1983; Серова, Шабалин, 1988).

Сучасна концепція механізму формування будь-якого патологічного процесу ґрунтується на взаємодії «зовнішніх» факторів, відповідальних за виникнення хвороби, і «внутрішніх», що обумовлює відповідь індивіда на розвиток патологічного процесу. На сьогодні встановлено, що антигени системи HLA асоційовані з більше ніж з 200 захворюваннями людини, в тому числі з такими ендокринопатіями, як: цукровий діабет (A8, B15, B18, DR3, DR4), затримка статевих органів (A24, A26, A28, B40, B51, DR1), захворювання щитовидної залози: дифузний токсичний зоб (HLA-B8, HLA-DR3, DR4, DR5) і дифузний нетоксичний зоб (HLA-A1, A19, B8, DR4). Тому використання антигенів HLA як маркерів схильності до захворювань дозволяє оптимізувати виявлення осіб з високим ризиком розвитку патології і проводити у них первинну профілактику (Бондаренко, 1999; Чистяков, Савостьянов, 2001; Дмитренко, 2002).

Відомо, що генетична схильність організму до певного захворювання може визначатись антигенним складом його тканин. Узагальнюючи отримані дані, Lamm і Peterson (Lamm, Peterson, 1979) виділяють два види зв'язку між системою HLA і захворюваннями: генетичну детермінованість і генетичну асоціацію. Про генетичну детермінованість говориться в тому випадку, коли «патологічний ген» має істинне сцеплення з HLA-комплексом. При цьому завжди, коли передаються HLA-антигени, відбувається і передача «патологічного гена». В випадках істинного сцеплення HLA-антигенів з патологією можна прогнозувати захворювання вже в антенатальному або ранньому постнатальному періодах. Однак за даним принципом успадковується лише дуже обмежене число захворювань, наприклад, дефіцит ферменту 21-гідроксилази, гемохроматоз, абсолютна недостатність C2- і C4-компонентів комплементу. Слід зауважити, що частіше за все зв'язок даної системи і певного захворювання проявляється в формі асоціацій. Асоціативні зв'язки між системою HLA і захворюваннями переважно виявляються між антигенами певного локусу (наприклад, B27 – хвороба Бехтерева) або певними гаплотипічними комбінаціями (гаплотип A1-B8-DR3 і різні форми алергозів). Крім того ці зв'язки можуть бути як сильними, так і помірними або слабо вираженими.

Існує цілий ряд гіпотез стосовно механізмів асоціації між антигенами системи HLA і захворюваннями. Серед них: гіпотеза молекулярної мімікрії, рецепторна гіпотеза, гіпотеза модифікації HLA-антигенів, гіпотеза про ролі асоційованих з HLA генів імунної відповіді і ін. Деякі з перерахованих гіпотез є, насправді, доведеними і пояснюють механізми розвитку різних захворювань. Так, A.Svejgaard і L.Ryder (Svejgaard, Ryder, 1994) висунули концепцію про можливі механізми зв'язку між аллоантигенами системи HLA і ендокринними захворюваннями. Згідно з гіпотезою авторів, деякі молекули антигенів системи HLA, що знаходяться на поверхні клітин або в розчинному стані, можуть мати структурне подібність з рецепторами для певних лігандів, наприклад, гормонів, і виконувати конкуруючу роль в процесі нормального взаємодія гормон–рецептор. Незважаючи на те, що аффінітет між лігандами і рецепторами більш виражений, ніж між лігандами і HLA-антигенами, більше кількість лігандів зв'язується з HLA-антигенами, так як останні присутні на всіх клітинах, а специфічні рецептори – тільки на клітинах-мішенях. Таким чином, захворювання може розвиватись в результаті патологічного зв'язування гормону з HLA-антигеном.

В дослідженнях, проведених нами раніше, виявлені генетичні і середовищні фактори ризику формування ГСПП у хлопчиків (Хижняк, Багацька, 2004), але дані про частоту гаплотипів і фенотипів системи HLA при різних клінічних варіантах даної хвороби не вивчені, що і стало основою для проведення цього дослідження.

Мета дослідження – вивчити антигенний склад системи HLA у хлопчиків з різними варіантами гіпоталамічного синдрому пубертатного періоду.

Матеріали і методи

Імуногенетичне дослідження було проведено у 133 підлітків 11–17 років з гіпоталамічним синдромом пубертатного періода в лабораторії медичної генетики ІОЗДП АМНУ. В якості популяційного контролю були використані дані про частоту розподілення антигенів системи HLA I класу у здорових донорів г. Харькова, отримані Харьківською областною станцією переливання крові (Багацька і др., 1999; Соколова і др., 2000).

Дослідження HLA-фенотипу (локусів А, В, С) здійснювали за методикою Terasaki в модифікації Доссе (Terasaki, 1970). Частотне розподілення антигенів системи HLA I класу вивчали в групі хлопчиків з різними клінічними формами ГСПП (Плехова та ін., 2005):

1 форма – типична, яка характеризується максимальними проявленнями всіх клінічних ознак: ожирінням I–II ступеня, транзиторною артеріальною гіпертензією, прискореними темпами статевого дозрівання, дифузним нетоксичним зобом;

2 форма – з домінуючим симптомом ожиріння;

3 форма – з домінуючим симптомом артеріальної гіпертензії;

4 форма – стерта, при якій відзначалась незначительна ступінь ожиріння, нормальне артеріальне тиск, дифузний нетоксичний зоб II ступеня.

Статистична обробка результатів проводилась з використанням програми "STATGRAPHICS" for Windows. Для виявлення достовірності відмінностей між ознаками використовувався критерій χ^2 . Розраховували рекуррентний (RR) і атрибутивний ризик (δ), превентивну фракцію (PF), частоту гаплотипів (H) і фенотипів (Певницький, 1988).

Результати і обговорення

При вивченні частотного розподілення антигенів системи HLA – А, В локусів в загальній групі хворих з ГСПП встановлено, що в локусі А найбільш часто реєструвались антигени А11 (29,3%), А2 (22,6%) і А3 (19,5%). Генні частоти цих антигенів склали 0,5415, 0,4749 і 0,4421 відповідно. Найменш поширеними були антигени А33, А34 і А66, частота яких склали 0,75%, генна частота – 0,087 для кожного з вказаних антигенів. В локусі В найбільш часто зустрічався антиген В16 (29,3%), генна частота – 0,5415. Достатньо поширеними були антигени В55 (14,3%), В35 (12,7%) і В13 (12,0%), генна частота яких склали 0,378, 0,358 і 0,346 відповідно.

При вивченні гаплотипів у хворих з ГСПП встановлено, що значно частіше в цій групі зустрічались гаплотипи А11В16; А2В16, А3В16, А1В16, А11В35; А11В55, А25В16. Серед вивчених фенотипів у хворих достатньо часто були поширені фенотипи А2А11, В16В55, А1А2 (табл. 1).

Таблиця 1.

Частота гаплотипів і фенотипів у хворих з ГСПП (з урахуванням дисбалансу по зв'язуванню)

Гаплотип, фенотип	D (дисбаланс по зв'язуванню)	H (частота гаплотипів)
A11B16	0,019	0,312
A2B16	0,029	0,286
A3B16	0,014	0,253
A1B16	0,024	0,234
A11B35	0,044	0,237
A11B55	0,026	0,230
A25B16	0,038	0,220
A2A11	0,007	0,264
B16B55	0,003	0,230
A1A2	0,026	0,230

При порівнянні результатів гистотипування антигенів I класу системи HLA у хлопчиків, хворих ГСПП і здорових донорів г. Харькова, виявлено підвищення частоти носіїв серед пробандів антигенів А11, А24 і А25 в локусі А, антигенів В16 і В51 в локусі В (табл. 2).

Також виявлено зниження частоти антигенів А2 ($\chi^2=27,52$; $p<0,001$; PF=1,39), А9 ($\chi^2=13,54$; $p<0,01$; PF=1,99), В12 ($\chi^2=16,68$; $p<0,001$; PF=4,14), В27 ($\chi^2=12,95$; $p<0,001$; PF=5,54) в загальній групі хворих з ГСПП.

Силу асоціації антигенів HLA з ГСПП виражали через показники відносного (RR) і атрибутивного (δ) ризику. Найбільш значимий показник відносного ризику характерний для

антигена А24 (11,5). Антигены В16 и А11 имеют наиболее высокие показатели атрибутивного риска – 0,20 и 0,19 соответственно.

Отрицательные ассоциативные связи выявлены между ГСПП и антигенами А2 (PF=2,69), А9 (PF=2,60), В12 (PF=4,14) и В27 (PF=5,54), что свидетельствует о возможном протекторном эффекте некоторых аллелей. Учитывая значение превентивной фракции, которая позволяет оценить ту часть случаев в популяции, когда наличие данных антигенов или их сочетаний способствует предотвращению развития заболевания, можно предположить, что у носителей антигенов А2, А9, В12, В27 может не сформироваться ГСПП.

Таблица 2.
Сравнительная характеристика частоты встречаемости антигенов системы HLA у мальчиков с ГСПП и здоровых доноров г. Харькова

HLA - антиген	Частота антигена, %		χ^2	RR	δ	P
	ГСПП n=133	доноры n=731				
A11	29,32	12,59	24,51	2,89	0,19	<0,001
A25	11,28	2,58	61,08	8,59	0,17	<0,001
A24	9,02	0,82	37,11	11,48	0,08	<0,001
B16	29,32	11,76	28,04	3,12	0,20	<0,001
B51	6,02	0,55	24,56	10,95	0,05	<0,001

При изучении частотного распределения антигенов системы HLA в зависимости от клинического варианта течения заболевания обращает на себя внимание различная частота встречаемости вышеуказанных антигенов. Так, при типичной форме болезни наиболее распространенными были антигены А2 (33,93%), А11 (28,57%), А25 (18,06%), В16 (33,93%) и В35 (10,71%); при ГСПП с ведущим симптомом ожирения – В16 (33,33%), А11 (25,93%), а также А1 и А3 (22,22% соответственно). Антигены А11 (50,00%), А10 (37,50%) и В16 (25,00%) преобладали при ГСПП с ведущим симптомом артериальной гипертензии. При стертой форме ГСПП антигены А3, В16 и В55 встречались с одинаковой частотой – 27,27%, антиген А11 встречался с частотой 22,73% (табл. 3).

Таблица 3.
Характеристика частоты встречаемости антигенов системы HLA при различных формах ГСПП, %

Антиген	Частота антигенов			
	ГСПП, типичная форма (n=56)	ГСПП, ожирение (n=27)	ГСПП, АГ (n=8)	ГСПП, стертая форма (n=22)
A1	17,86	22,22	12,50	-
A2	33,93	18,52	12,50	13,64
A3	14,29	22,22	12,50	27,27
A10	12,50	3,70	37,50	18,18
A11	28,57	25,93	50,00	22,73
A24	8,93	7,41	-	13,64
A25	18,06	14,81	12,50	18,18
A29	5,36*	18,52*	-	13,64
B15	8,93	7,41	-	4,55
B16	33,93	33,33	25,00	27,27
B35	10,71	-	12,5	9,09
B55	5,36	14,82	-	27,27

* – $p < 0,05$

Сравнивая частоту антигенов системы HLA I класса при различных формах ГСПП, мы установили достоверные различия в частоте встречаемости некоторых антигенов. Так, антигены А24 ($\chi^2=7,35$; $p < 0,01$) и В15 ($\chi^2=7,31$; $p < 0,01$) выявлялись достоверно чаще, а антиген А29 ($\chi^2=4,85$; $p < 0,05$) – достоверно реже при типичной форме ГСПП в сравнении со второй формой, ведущим

симптомом которой было ожирение. Антиген А10 ($\chi^2=5,08$; $p<0,05$) определялся достоверно чаще при типичной форме ГСПП по сравнению с третьей формой, при которой превалировала артериальная гипертензия.

Выводы

Таким образом, проведенные иммуногенетические исследования позволили установить наличие существенных различий в частоте определенных антигенов (А11, А24, В16, В51) у мальчиков с гипоталамическим синдромом пубертатного периода в сравнении со здоровыми донорами г. Харькова. Выявлены антигены, которые имеют положительные и отрицательные ассоциации с изучаемой патологией и обладающие либо прогностическим значением в формировании ГСПП у мальчиков, либо превентивными свойствами. Для каждой из проанализированных клинических форм ГСПП определена частота антигенов локусов А, В системы HLA.

Список литературы

- Багацкая Н.В., Соколова И.И., Деменкова И.Г. и др. Особенности распределения HLA-антигенов в популяции г. Харькова // 36. наук. пр. КМАПО ім. П.Л.Шупика. – К., 1999. – Вип.8, Кн.2. – С. 5–12.
- Бондаренко А.П. HLA и болезни. – Киров, 1999. – 194с.
- Дмитренко О.О. Імуногенетична характеристика дітей з нетоксичним дифузним нетоксичним зобом ІА – ІВ ступеня щитоподібної залози, які потерпіли внаслідок аварії на ЧАЕС. Автореф. дис. ... канд. біол. наук. – К., 2002. – 20с.
- Зарецкая Ю.М. Клиническая иммуногенетика. – М.: Медицина, 1983. – 205с.
- Зарецкая Ю.М., Абрамов В.Ю. Новые антигены тканевой совместимости человека. – М.: Медицина, 1986. – 176с.
- Иммуногенетика человека. Основные принципы и клиническое значение: В 2 Т.: Пер. с англ. / Под ред. С.Литвина. – М.: Мир, 1994. – Т.1. – 496с.
- Миняйлова Н.Н., Казакова Л.М. Диагностические аспекты гипоталамического и метаболического синдромов у детей // Педиатрия. – 2002. – №4. – С. 98–101.
- Певницкий Л.А. Статистическая оценка ассоциаций HLA-антигенов с заболеваниями // Вестник АМН СССР. – 1988. – №7. – С. 48–51.
- Плехова О.І., Хижняк О.О. Стан симпатико-адреналової системи та обмін серотоніну у хлопців, хворих на гіпоталамічний синдром пубертатного періоду // Проблеми ендокринної патології. – 2004. – №3. – С. 51–59.
- Плехова О.І., Хижняк О.О., Турчина С.І. та ін. Гіпоталамічний синдром пубертатного періоду у хлопців. Клініка, діагностика, прогнозування перебігу, лікування: Метод. рекомендації. – Х., 2005. – 23с.
- Серова Л.Д., Шабалин В.Н. Биологические основы формирования ассоциаций антигенов системы HLA и предрасположенности к заболеванию // Вестник АМН СССР. – 1988. – №7. – С. 17–23.
- Соколова И.И., Багацкая Н.В., Деменкова И.Г. Частота HLA-фенотипов у здоровых доноров харьковской популяции // Медицина сегодня и завтра. – 2000. – №4. – С. 19–22.
- Строев Ю.И., Чурилов Л.П., Бельгов А.Ю., Чернова Л.А. Ожирение у подростков. – СПб.: ЭЛБИ-СПб, 2003. – 216с.
- Терещенко И.В. Гипоталамический пубертатный синдром (этиология, патогенез, принципы терапии, диспансеризация). Автореф. дис. ... д-ра мед. наук. – М., 1987. – 53с.
- Терещенко И.В. Эндокринные расстройства у юношей и девушек в пубертатном периоде. – М., 1991. – 68с.
- Хижняк О.О. Клинико-гормональные варианты течения полового созревания мальчиков-подростков с гипоталамическим синдромом пубертатного периода // Медицина сьогодні і завтра. – 2002. – №4. – С. 75–77.
- Хижняк О.О. Клініко-патогенетичні особливості перебігу гіпоталамічного синдрому пубертатного періоду у підлітків чоловічої статі. Автореф. дис. ... д-ра мед. наук. – Х., 2005. – 40с.
- Хижняк О.О. Особенности метаболических нарушений при гипоталамическом синдроме пубертатного периода в детском и подростковом возрасте // Вісник Харківського нац. університету ім. В.Н.Каразіна. – 2003. – №597. – С. 97–100.
- Хижняк О.О., Багацька Н.В. Клініко-генеалогічна характеристика сімей хлопців із гіпоталамічним синдромом пубертатного періоду // Клінічна ендокринологія і ендокринна хірургія – 2004. – №3 (8). – С. 31–35.
- Чистяков Д.А., Савостьянов К.В. Генетические маркеры диффузного токсического зоба // Акушерство и гинекология. – 2001. – №2. – С. 3–4.
- Шабалин В.Н., Серова Л.Д. Клиническая иммуногематология. – Л.: Медицина. – 1988. – 312с.
- Lamm L.U., Peterson G.B. The HLA genetic linkage group // Transplant. Proc. – 1979. – Vol.11, №4. – P. 1962–1969.

- Sorof J., Daniels St. Obesity Hypertension in Children // Hypertension. – 2002. – Vol.40. – P. 441–448.
- Svejgaard A., Ryder L.P. HLA and disease associations: detecting the strongest association // Tissue Antigens. – 1994. – Vol.43, №3. – P. 18–27.
- Terasaki P.J. Manual tissue typing techniques // Bethesda. – 1970. – P. 42–45.

Імуногенетична характеристика хлопців із гіпоталамічним синдромом пубертатного періоду

Л.І.Глотка, Н.В.Багацька, І.Г.Дємєнкова

Обстежено 133 хлопця, хворих на гіпоталамічний синдром пубертатного періоду (ГСПП), у віці 14–17 років. Досліджено особливості розподілу антигенного складу системи HLA у хворих підлітків з урахуванням клінічного варіанту ГСПП. Встановлено позитивні і негативні асоціації між антигенами, фенотипами та гаплотипами системи HLA та захворюванням. Визначено антигени, які мають прогностичні або превентивні властивості у формуванні даної патології.

Ключові слова: *хлопці, гіпоталамічний синдром пубертатного періоду, антигени, фенотипи, гаплотипи, система HLA.*

Immunogenetic characteristic of boys with hypothalamic syndrome of puberty

L.I.Glotka, N.V.Bagatskaya, I.G.Demenkova

133 boys from 14 to 17 years with hypothalamic syndrome of puberty (HSP) have been examined in the study. Certain peculiarities in distribution of antigen composition of HLA system have been studied in adolescent patients taking into consideration HSP clinical variant. Positive and negative associations have been established between antigens, phenotypes and haplotypes of HLA system and the disease. There have been revealed antigens with prognostic and preventive properties as regards indicated pathology formation.

Key words: *boys, hypothalamic syndrome of puberty, antigens, phenotypes, haplotypes, HLA system.*

Представлено **О.О.Хижняк**
Рекомендовано до друку **В.В.Мартиненко**