

*Т.В.Сорокман, Г.Б.Боднар*

## АСОЦІАЦІЇ ГЕНІВ HLA-СИСТЕМИ З РОЗВИТКОМ ГАСТРОДУОДЕНАЛЬНОЇ ПАТОЛОГІЇ В ДІТЕЙ БУКОВИНИ

Кафедра педіатрії та медичної генетики (зав. – проф. Т.В.Сорокман)  
Буковинського державного медичного університету, м.Чернівці

**Резюме.** Вивчено асоціації HLA-системи з гастро-дуоденальною патологією в дітей Чернівецької області методом ДНК-типуювання поліморфізму гена DQA1 за допомогою полімеразної ланцюгової реакції. Виявлено зв'язок частоти патології верхніх відділів шлунково-

кишкового тракту зі специфічностями DQA10103 та DQA10201.

**Ключові слова:** діти, гастродуоденальна патологія, гени HLA-системи.

**Вступ.** Упродовж останніх десятиріч постійно змінюється точка зору щодо етіології та патогенезу гастродуоденальної патології (ГДП) в дітей. Серед несприятливих преморбідних чинників, що підвищують ризик розвитку захворювання, важливе місце займає спадковість, без якої важко уявити розвиток патології в дітей, особливо в 5-6-річному віці [2].

За даними ВООЗ, захворювання зі спадковою схильністю становлять більше 90% у загальному спектрі патології людини [1]. Незважаючи на те, що поліетіологічність ГДП є загальнови-знаною, участь генетичних чинників у її розвитку до недавнього часу здавалася проблематичною [8]. Нині відомо, що єдиною ділянкою геному, що асоціюється з ГДП, є головний комплекс гістосумісності людини (HLA). Вклад цього комплексу оцінюється від 30 до 70% від загального генетичного ефекту. Пошук генів схильності до ГДП, особливо деструктивних уражень слизової оболонки шлунково-кишкового тракту, що проводиться різними науковими школами світу, призвів до розуміння наявності міжпопуляційних та міжетнічних особливостей алельного поліморфізму. Більшість наукових праць виконані за кордоном [6-8], незначна кількість – у Росії [2,3], окремі дослідження проведені в Грузії [4,5], Латвії [1]. Подібні дослідження в Україні тільки розпочинаються. Тому пошук методів ранньої діагностики та маркерів генетичної обтяженості ГДП є актуальною науковою проблемою. Вивчення ролі генетичних чинників ризику розвитку ГДП є пер-

спективним щодо проведення її первинної профілактики.

**Мета дослідження.** Виявити особливості асоціації генів HLA II класу з розвитком гастро-дуоденальної патології в дітей Чернівецької області.

**Матеріал і методи.** Під спостереженням перебували 66 дітей віком від 7 до 18 років. Діти розподілені на підгрупи за віком, статтю та наявністю або відсутністю спадкової схильності до ГДП. Основну групу склали 30 дітей, хворих на ГДП, групу порівняння – 36 практично здорових дітей.

Комплексне клініко-анамнестичне, лабораторне та інструментальне обстеження здійснювали за загальними методами. Основні та супутні діагнози верифікувалися за МКХ-10. З метою визначення ендоскопічних і функціональних змін верхніх відділів травного шляху виконувалася ФЕГДС за допомогою фіброгастродуоденоскопа “Pentax FG – 24P” з визначенням ендоскопічних критеріїв наявності гелікобактерної інфекції, цитологічним дослідженням мазка-відбитка та визначенням антитіл методом імуноферментного аналізу. Морфологічні зміни оцінювали за візуально-аналоговою шкалою.

Одночасно з ФЕГДС проводили інтрагастральну рН-метрію з вивченням секреторної і олузнюючої функції шлунка за різницею значень рН у тілі й антрумі (В.М. Чернобровий, 1990).

Дослідження імуногенетичного статусу хворих проводили на базі цитогенетичної лабораторії Львівського Інституту спадкової патології АМН України методом молекулярного ДНК-ти-

## Алельна специфічність локусу DQA1

HLA DQA 1	Основна група (n=30)			Контрольна група (n=36)			OR
	n	F	f(%)	n	F	f(%)	
0101	7	0,12	12,1	9	0,25	22,5	0,61
0102	8	0,14	13,3	4	0,1	9,0	1,8
0103	5	0,17	17,2	1	0,03	2,5	4,96
0201	6	10,3	10,3	0	-	-	11,34
0301	8	0,14	13,8	6	0,15	15,0	0,74
0401	0	-	-	0	-	-	-
0501	11	0,33	32,8	18	0,5	50,0	0,4
0601	0	-	-	0	-	-	-

Примітка. OR – відносний ризик

пування специфічностей HLA-системи. Типування поліморфізму генів DQA<sub>1</sub> проводили методом ланцюгової полімеразної реакції. Геномну ДНК виділяли з ядерних клітин периферичної крові набором реагентів «ДНК-технології» (Росія, Москва). Типування алелей HLA проводили з використанням набору реагентів, які дозволили виділити 8 алелей DQA<sub>1</sub>-гена.

Визначали загальноприйняті в імуногенетиці показники: 1. Частота алелей (f) за формулою:  $f = n/2N$ , де n – кількість виявлення алелей, N – кількість обстежених пацієнтів 2. Відносний ризик (OR) – відношення шансів за методом Вульфа. 3. Етіологічна фракція, яка є показником сили асоціації маркера з захворюванням, вираховується у випадку, коли  $OR > 1$  за формулою  $(OR-1) \times h/OR$ , де OR – відносний ризик, h – a/a+b.

**Результати дослідження та їх обговорення.** При дослідженні алелей HLA локусів II класу (DQA1) виявили основні відмінності алельної частоти та відносного ризику між основною та контрольною групами. Алельна специфічність локусу DQA1 представлена в таблиці.

Алелі DQA1 0301 відносно часто трапляються як у 1-й, так і в 2-й групах (13,8% та 15,0% відповідно), OR=1,74. Частота алеля DQA1 0101 більша в групі контролю (25,5%) порівняно з основною групою (12,1%), OR = 1,61. Аналогічна тенденція спостерігалася при аналізі частоти алеля DQA1 0501 (50,0% у 2-й групі, 36,5% у 1-й групі), OR=1,4.

При дослідженні DQA1 алелей у пацієнтів, хворих на ГДП, виявлено вірогідне збільшення

частоти ( $p < 0,05$ ) алеля DQA1 0103 (16,6% в основній групі та 2,7% в дитячій групі контролю) і алеля DQA1 0201 (10,0% в основній групі та 0% у дитячій групі порівняння). Для цих показників характерні максимальні показники OR (4,96 та 11,34 відповідно). Таке збільшення OR безумовно свідчить про позитивну асоціацію цього алеля з гастроудоденальною патологією.

Алелі DQA1 0103 та DQA1 0201, на нашу думку, можна розглядати як маркер схильності до хронічних гастроудоденальних захворювань. Інший алель (DQA1 0102) мав частоту 26,6% в основній групі дітей, OR=1,8, у той час як у контрольній групі обстежених дітей останній визначався в 11% осіб ( $\chi^2 = 1,22$ ).

Потрібно зазначити, що при дослідженні не виявлено алелей 0401 та 0601 локусу DQA1 як у 1-й, так і в 2-й групах, що може підтверджувати етнічно-регіональну специфічність HLA системи. Загальна частота алелей DQA1 в обох групах представлена на рисунках 1а та 1б.

Загальна кількість частоти алелей серед обстежених дітей обох груп, що відносяться до специфічностей DQA1 0101, становила 16,7% (OR=1,2). При цьому в основній групі останній траплявся у 12,5% випадків, що майже вдвічі менше, ніж у контрольній групі ( $\chi^2 = 3,10$ ). Характерним виявився розподіл специфічностей серед обстежених дітей і DQA10501.

Так, в основній групі специфічність реєструвалася в 50% осіб, тоді як у групі порівняння у 30,5% ( $\chi^2 = 2,32$ ). Тобто, наявність специфічностей DQA10101 та DQA10501 може розглядатися

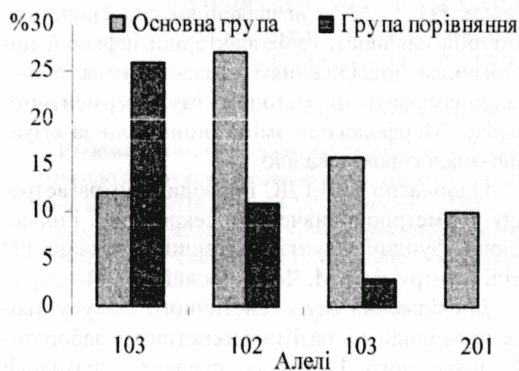


Рис. 1а. Загальний розподіл алелей DQA1

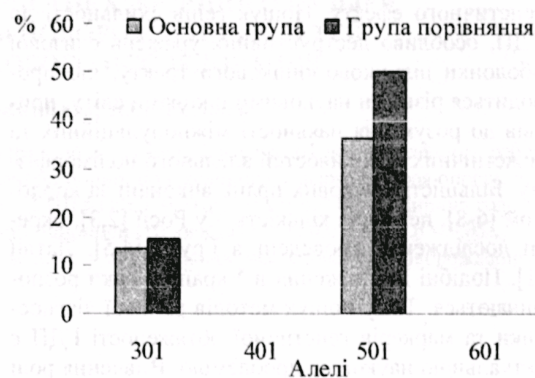


Рис. 1б. Загальний розподіл алелей DQA1

як чинник резистентності до патології верхніх відділів шлунково-кишкового тракту.

#### **Висновок**

У дітей Чернівецької області, хворих на хронічну гастродуоденальну патологію, виявлено позитивну асоціацію з алелями DQA1 0103 та DQA1 0201 HLA системи.

**Перспектива подальших досліджень.** Застосування нових генетичних маркерів складає певну перспективу щодо для подальшого дослідження клінічної гетерогенності гастродуоденальної патології в дітей.

#### **Література**

1. Ватшите В.И. HLA-фенотип и дуоденальная язва: Автореф. дис...канд. мед.наук.- Рига, 2005.-19с.
2. Давыдов Б.И., Трошкова И.Г., Чештанов Н.С., Шабалдин А.В. Иммунологическая характе-

ристика детей, больных хроническим гастродуоденитом, проживающих в г. Кемерово // Педиатрия.-2002.-№3.-С.52-54.

3. Зилов А.В. Генотипы HLA-класса в русской популяции при инсулинзависимом сахарном диабете //Клин. мед.-2003.-№3.-56-67.
4. Тохадзе Л.Т. Антигены HLA у больных язвенной болезнью //Врач. дело.-1990.-№9.-С.53-54.
5. Кахатадзе Н.И.Особенности распределения HLA-системы в грузинской популяции // Охрана детей.-Тбилиси.-2005.-Вып.6.-С.34-38.
6. Ellis A, Woodrow J.C. HLA and duodenal ulcer //A. J. Clin. Pathol. – 2004.-Vol.3.-P.167-189.
7. Rotter J.I., Grossman M.I. HLA DOA1 and DQB1 in H.pylori infection //A. J. Clin. Pathol. – 2005.- Vol.3.-P.167-189.
8. Yi Ping Du, De Yin Lu. HLA DOA1 and gastroenterol peptic ulcer perforation // Y.Gastroenterol Hepatol.-2006.-Vol.10.-P.570-576.

### **АССОЦИАЦИИ ГЕНОВ HLA-СИСТЕМЫ С РАЗВИТИЕМ ГАСТРОДУОДЕНАЛЬНОЙ ПАТОЛОГИИ У ДЕТЕЙ БУКОВИНЫ**

*Т.В.Сорокман, Г.Б.Боднар*

**Резюме.** Изучено ассоциации HLA-системы с гастродуоденальной патологией в детей Черновицкой области методом ДНК-типирования полиморфизма гена DQA1 с помощью полимеразной цепной реакции. Обнаружена связь частоты патологии верхних отделов желудочно-кишечного тракта с аллелями DQA10103 и DQA10201.

**Ключевые слова:** дети, гастродуоденальная патология, гены HLA-системы.

### **ASSOCIATIONS OF GENES OF THE HLA-SYSTEM WITH THE DEVELOPMENT OF GASTRODUODENAL PATHOLOGY IN BUKOVINIAN CHILDREN**

*T.V.Sorokman, H.B.Bodnar*

**Abstract.** The authors have studied associations of the HLA-system with gastroduodenal pathology in children of the Chernivtsi region, using the method of DNA- typing of DQA1 gene polymorphism by means of the polymerase chain reaction. A connection of the incidence of the pathology of the upper portions of the gastrointestinal tract with specificities from alleles DQA10103 and DQA10201 has been revealed.

**Key words:** children, gastrointestinal pathology, HLA-system genes.

Рецензент – доц. С.Є.Фокіна

Bukovinian State Medical Univesity (Chernivtsi)

Buk. Med. Herald. – 2007. – Vol.11, №2.- P.81-83

Надійшла до редакції 25.04.2007 року