ISSN 0233-7657. Биополимеры и клетка. 2000. Т. 16. № 3

Імуногенетичні аспекти синдрому Дауна

Д. В. Заставна, О. І. Терпиляк, О. З. Гнатейко

Львівський НДІ спадкової патології МОЗ України
Вул. М. Лисенка, 31а, Львів, МСП-169, 79000, Україна

В огляді розглянуто імуногенетичні аспекти одного з найвідоміших анеуплоїдних хромосомних захворювань — хвороби Дауна. Грунтуючись на тому, що імунологічна індивідуальність організму і відповідно схильність до того чи іншого захворювання обумовлені функцією антигенів головного комплексу гістосумісності, в представленій роботі зроблено акценти на аналізі особливостей розподілу HLA-антигенів при формуванні хвороби Дауна в комплексі з іншими регуляторними чинниками, такими, зокрема, як інтерферон. Досліджується також питання можливої участі аутоімунних тиреоїдитів як фактора ризику формування анеуплоїдної хромосомної патології в потомстві людини.

Однією з причин природжених вад розвитку у дітей, як відомо, є хромосомні порушення і, зокрема, анеуплоїдії. Класичним прикладом анеуплоїдної патології людини є синдром Дауна (СД). Він обумовлений трисомією по 21-й хромосомі, складає 80 % всієї природженої патології серед дітей, зустрічається у 14 % генетично зумовлених спонтанних абортів, а його частота серед новонароджених становить 1 : 700 [1, 2].

Основними вадами при СД є розумова відсталість та захворювання серця. Розумові порушення характеризуються стійкими аномаліями в кортикальній нейроанатомії, нейрохімії та функції. Переважне захоплення цими аномаліями фронтальної долі мозку, мозочка і медіальної вискової зони проявляється в мовних порушеннях, заниженні пізнавальних можливостей аж до їхньої повної відсутності [3].

Дедалі частіше в літературі СД порівнюють з хворобою Альцгеймера [4—7]. Найчастішими природженими вадами серця при СД є атріовентрикулярна комунікація та дефекти міжшлуночкової перетинки з частими випадками легеневої гіпертензії [8]. Разом з тим практично кожен орган у дітей з СД має патологію. Поряд з певним комплексом аномалій обличчя та фізичних характеристик СД пов'язаний з природженими аномаліями шлунково-кишкового тракту, сечової системи, зростанням ризику лейкемії, стійкими системними дефектами [9—13]. Так, обструкція гастроентерального тракту (езофагальна атрезія, хвороба Гіршпрунга, дуоденальні атрезії) при СД може мати місце ще до народження. При даній патології часто спостерігаються захворювання очей (зокрема, проблеми рефракції), порушення в будові слухового апарату, що призводить навіть до втрати слуху [14, 15]. При СД характерна висока схильність до вірусних інфекцій, гепатиту В, гінгівітів [12, 16]. Деякими дослідниками встановлено асоціацію між СД та целіакією [17]. Отже, хвороба Дауна складає високий процент в інвалідизації дітей і, очевидно, що для їхнього виховання необхідні великі моральні та матеріальні затрати.

Синдром Дауна часто називають «хворобою дозування генів». Це означає, що перевиробництво певних білків, кодованих зміненим геномом, спотворює баланс важливих біохімічних магістралей, що призводить до порушення відповідної функції органів [16, 18—20].

Останнім часом з'явилася велика кількість робіт з вивчення таких генів та їхнього внеску в розвиток різноманітних порушень при СД. Так, встановлено, що хромосомна ділянка 21q22 є критичною для багатьох неврологічних проявів при СД. У цій ділянці, конкретно 21q22.2—22.3, виявлено DSCAM ген (Down Syndrome Cell Adhesion Molecule), а кодований ним протеїн експресується

© Д. В. ЗАСТАВНА, О. І. ТЕРПИЛЯК, О. З. ГНАТЕЙКО, 2000

в межах нервової системи під час диференціації нервових клітин у невральній трубці, корі головного мозку, гіпокампусі, довгастому та спинному мозку [21]. Ще два гени — *ITSN* та *TPRD* ідентифіковані в районі 21q22 і кодують відповідно інтерсектиновий протеїн та тетратрикопептидні повтори. Перший бере участь у мембрано-асоційованому русі молекул та в трансдукційних сигнальних шляхах і картується в ділянці 21q22.-1—q22.2, другий картується в ділянці 21q22.2, експресується під час внутрішньоутробного розвитку і накопичується в тканинах центральної нервової системи [2, 22—24].

Можна думати, що саме ці ділянки геному, в основному, відповідають за появу дефектів у центральній та периферійній нервовій системі при СД. Разом з тим 21-ша хромосома містить цілий ряд інших областей, відповідальних за неврологічні порушення як при СД, так і при інших психо-неврологічних захворюваннях. Так, на 21-й хромосомі, зокрема, на її довгому плечі локалізований ген S100B білка, який регулює ріст і диференціацію клітин та інтенсивність клітинного метаболізму. Йому також притаманні нейротропні властивості, він стимулює диференціацію гліальних клітин *in vitro* та *in vivo*. S100B-специфічні Т-клітини виявляють енцефалітогенні властивості на моделях експериментальних тварин. Окрім того, встановлено, що цей білок може модулювати активність тих внутрішньоклітинних білків, які забезпечують зв'язування кальцію, а останній, як відомо, є важливим вторинним месенджером, що впливає на метаболічну та фізіологічну активність нейронів [20, 25].

У роботі [20] наводяться дані стосовно підвищеної експресії S100B білка у пацієнтів з хворобою Альцгеймера та можливої його ролі як патогенетичного фактора при формуванні бляшок у мозку цих хворих. У продовження цього, декотрими вченими висувається гіпотеза щодо асоціації хвороби Альцгеймера з геном, який кодує експресію попередників амілоїдного білка і локалізований в проксимальній частині хромосоми 21q, а точніше — 21q11—q21 [26, 27].

Фактично всі індивіди з СД мають невропатологічні зміни, характерні для хвороби Альцгеймера, однак вони проявляються в більш ранньому віці. Так, у мозку хворих з СД виявлені підвищені рівні плазмових амілоїдних бета-протеїнів-40 і 42, аналогічні процеси спостерігаються і при хворобі Альцгеймера [7, 28—30]. При цих двох захворюваннях виявлено подібні рівні аполіпопротеїну Е, а аполіпопротеїн Е епсилон 4 взагалі вважається фактором ризику виникнення порушень по типу хвороби Альцгеймера у хворих з СД [3, 6, 30, 31]. Більше того, деякі автори вважають, що аполіпопротеїн Е епсилон 4 може бути фактором ризику нерозходження хромосом у другому мейотичному поділі в молодих матерів дітей з СД. У цих же матерів встановлено підвищений ризик розвитку хвороби Альцгеймера [32].

Бродський зі співавт. [33] виявили локалізований у 21-й хромосомі ген трифункціональних протеїнів, які каталізують у людини другий, третій і четвертий ступінь біосинтезу пуринів *de novo*. Пурини, як відомо, є критично важливими для клітинного метаболізму та клітинного поділу і тому вони посилено експресуються протягом внутрішньоутробного розвитку людини і не визначаються в нормі після народження. Однак у індивідів з СД вони продовжують експресуватися і на етапі постнатального розвитку та, очевидно, теж причетні до виникнення вад, характерних для СД [33]. Зокрема, у хворих з СД спострігається підвищена частота злоякісних захворювань. Так, частіше зустрічаються лімфоми, пухлини гонадних та екстрагонадних зародкових клітин, рідше — ретинобластоми та пухлини підшлункової залози і кісток. У неонатальному віці, а часом внутрішньоутробно виявляються лейкемії, пухлини тестикулярних зародкових клітин, лімфоми [34, 35]. Діти з СД мають у 10—20 разів підвищений ризик появи гострої лімфоцитарної чи мієлоїдної лейкемії, причому остання становить 50 % усіх лейкемій при цьому синдромі [36, 37]. Крім того, гостра мієлоїдна лейкемія при СД вирізняється своїм особливим імунофенотипом, зокрема, для неї характерна спонтанна ремісія в ранньому неонатальному періоді [38].

Авторами роботи [39] визначено інтерстиціальну делецію довгого плеча однієї з 21 хромосом у лейкемічних клітинах від хворих з СД. Іншими дослідниками було встановлено підвищену дисомічну гомозиготність поліморфних ДНК-маркерів у перицентромерній області хромосоми 21q (21q11) у пацієнтів з СД, хворих на гостру мієлоїдну лейкемію [26, 40]. Передбачають, що в розвитку лейкемій відіграють важливу роль ген чи гени, присутні на 21-й хромосомі [34, 39, 41]. У роботі [42] також не виключають патогенетичного значення трисомії 21 у детермінуванні саркоми Івінгса в осіб з СД.

У цій же хромосомі, зокрема, в її дистальній області, локалізовані регуляторні гени чутливості до інтерферону [43]. Показано, що клітини від пацієнтів із СД містять збільшену в 1,5 разу кількість рецепторів до інтерферону [44]. Причому підвищення кількості рецепторів у пацієнтів із СД

корелює зі збільшенням інтерферон-специфічних ферментів, зокрема 2,5-оліго-А-синтетази [45].

За даними авторів [46], в області 21q22 локалізовано ген високомобільної групи хромосомного білка HMG-14. Цей білок є нуклеосомозв'язуючим і може надавати певні властивості хроматиновій структурі транскрипційно активних генів, а тому виступає як обов'язковий фактор в етіології СД.

Встановлено, що часткова транслокація захоплює ділянку, локалізовану на дистальній частині довгого плеча 21-й хромосоми, трисомія цієї ділянки, конкретно 21q22, призводить до СД [47]. У цій області розташовано два гени — *IF Rec* та *SOD-1*.

IF Rec-локус контролює здатність клітини реагувати на введення екзогенного інтерферону людини та відповідає за специфічні інтерферонові рецептори. *SOD-1*-локус відповідає за розчинну цитоплазматичну Cu-Zn-супероксиддисмутазу — фермент, який в нормі захищає клітину від токсичних впливів радіоактивних та оксигеніндукованих вільних радикалів, чим автори і пояснюють посилену чутливість до радіоактивного ураження та підвищену відповідь на введення інтерферону людини в клітинах від хворих з СД. У деяких роботах передбачається, що оксидативні стреси можуть лежати в основі патогенезу розумових порушень при СД та хворобі Альцгеймера, а також бути причетними до процесу передчасного старіння хворих з СД внаслідок аномальної експресії супероксиддисмутази [2, 48].

Крім того, дослідження трисомії 16 у ембріонів мишей (що є моделлю трисомії 21 у людини) показали важливу роль ендогенного γ-інтерферону в передчасній загибелі трисомних кортикальних нейронів [50]. За даними літератури, інтерферон бере участь також у формуванні специфічного фенотипу, характерного для трисомії 21 [42, 43, 49, 50]. В останні роки зросла кількість робіт з картування і вивчення нових генів, причетних до патогенезу СД [51—53].

З точки зору медико-генетичного консультування сімей з анеуплоїдним потомством особливе значення має вивчення генетично детермінованої схильності до даної патології, визначення ступенів ризику її виникнення в кожному окремому випадку та її профілактика.

Схильність організму до того чи іншого захворювання, як відомо, обумовлена функцією головного комплексу гістосумісності (МНС — Major Histocompatibility Complex). Гени цього комплексу розміщені в короткому плечі 6-ї хромосоми в області 6p—21.33 і займають відстань, рівну 1,6 сантиморганів. Це, очевидно, найполіморфніша структура в геномі, вона представлена декількома структурними субодиницями (сублокусами), кожна з яких включає серію алельних генів. Комбінація алелей дає необмежену кількість антигенних варіантів у популяції, що обумовлює імунологічну індивідуальність організму [54, 55].

Гени головного комплексу гістосумісності людини — *HLA*-гени (Human Leukocyte A-system) — поділяють на три групи: гени гістосумісності класу I, класу II та класу III. Аналогічно згрупованими є антигени, які контролюються цими генами. На сьогодні відомо, що гени *HLA* класу I включають локуси *B*, *C*, *E*, *A*, *G*, *F* (локуси перелічені за їхнім розміщенням від центромери). Локуси *B*, *C*, *A* та їхні антигени добре вивчені і часто називаються «класичними», вони кодують традиційні трансплантаційні антигени. В нормі ці локуси виявляються на мембранах усіх ядерних клітин та різняться лише інтенсивністю експресії. Щодо локусів *E*, *G* та *F*, то вони недавно відкриті і їхня біологічна функція зараз вивчається [56, 57]. Кількість *HLA*-антигенів генетично детермінована і відрізняється в залежності від виду, зрілості, функціональної активності клітини, стадії клітинного циклу, концентрації біологічно активних речовин, що виробляються організмом [58].

Вважають, що *HLA*-антигени класу I складаються з двох поліпептидних ланцюгів — важкого та легкого. Важкий ланцюг кодується *HLA-A*-, *B*-, *C*-генами, є високополіморфним і пов'язаний з антигенами, що виявляються серологічно. Легкий ланцюг являє собою β-2-мікроглобулін, кодується геном, який розміщений на 15-й хромосомі, і є мономорфним. Він забезпечує зв'язок *HLA*-структур з імуноглобулінами.

Гени *HLA* класу II розміщені біля центромери та включають декілька локусів, найвивченішими з яких є *DR*, *DP*, *DQ*. Вони беруть безпосередню участь у презентації чужорідного антигена при його розпізнаванні клітинами імунної системи. Антигени, які кодуються генами локусів *DR*, *DP* та *DQ*, експресуються в нормі на В-лімфоцитах та макрофагах [59, 60].

HLA-молекули класу II складаються з двох ланцюгів — важкого та легкого, принцип організації яких є подібним до організації молекул класу I системи *HLA* [61]. Нещодавно в межах *HLA*-локусів класу II відкрито два нових локуси — *LMP* та *TAP* [62—65], а в локусі *DQ*, крім генів *A* і *B*, за останніми даними, виявлено також гени *DQF-2* і *B2*, однак, оскільки білкові продукти цих генів ще невідомі, на сьогоднішній день прийнято вважати, що єдиними експресованими генами *HLA* класу II є гени *A* і *B*.

Важливо також зазначити, що виконані в останні роки дослідження на молекулярно-генетичному рівні свідчать про тісний дисеквілібричний зв'язок між певними *DQ* і *DR* алелями і наявність «стійких» *HLA-DR-DQ* гаплотипів [3].

Гени *HLA* класу III займають проміжне положення між генами класів I та II і виконують цілий ряд важливих біологічних функцій, зокрема, контролюють синтез компонентів комплемента.

Як уже згадувалося, МНС — система багатофункціональна, вона ініціює процеси клітинного розпізнавання «свого» та «чужого», визначає міжклітинні взаємодії, запускає основні імунні реакції організму, особливості *HLA*-фенотипу обумовлюють схильність до того чи іншого захворювання.

Проте необхідно підкреслити, що сильні та навіть середньо виражені асоціативні зв'язки «антиген—захворювання» визначаються рідко. Малу кількість сильних асоціативних зв'язків «антиген—захворювання» можна пояснити концепцією про вимирання в процесі природного відбору індивідів з високою чутливістю до патогенних факторів. Переважна ж більшість асоціативних зв'язків відноситься до слабовиражених. Слабкі асоціативні зв'язки виявлено практично при всіх досліджених патологічних процесах.

Значне місце в літературі стосовно асоціації захворювань з особливостями розподілу *HLA*-антигенів займають аутоімунні захворювання і, зокрема, аутоімунні тиреоїдні захворювання. В даному випадку такого роду дослідження цікаві, оскільки, як відомо, синдром Дауна супроводжується порушеннями функції щитовидної залози і часто такі порушення є аутоімунного характеру.

Проблема взаємозв'язку аутоімунних тиреоїдних захворювань з розподілом конкретних *HLA*-антигенів у літературі представлена досить широко, хоча результати багаточисельних досліджень неоднозначні. Так, автори [66] повідомляють, що схильність до аутоімунних тиреоїдитів детермінується *HLA-DRB1* поліморфізмом, а в роботі [67] показана асоціація аутоімунного тиреоїдного захворювання з *HLA*-фенотипами *B8DR3* і *B12DR4*.

У групі пацієнтів із зобним тиреоїдитом Хашімото (ТХ) було встановлено достовірне підвищення частоти *HLA-B51* і *HLA-A2* та достовірне зниження частоти *HLA-A1* і *HLA-DR1* у тих осіб, які мали серопозитивні по антитиреоїдних антитілах результати, та виявлено позитивну асоціацію з *HLA-DQ3* в групі серонегативних пацієнтів [68]. Канадські вчені [69], вивчаючи експресію *HLA-AГ* в тиреоїдних тканинах хворих тиреоїдитом Хашімото, встановили, що схильність до цього захворювання може розвиватися через два асоціативних зв'язки: *DQA0301/DR4* та *DQB0201/DR3*, а, на думку авторів [70, 71], негативні асоціативні зв'язки складаються між ТХ та алелями *DQA1*0102* і *DQB1*0602*. В роботах [70, 71] повідомляється також про підвищення частоти *HLA-A2, B46, DR9, DQA1*0301* та *DQB1*0501* у пацієнтів з хворобою Грейвса, причому особливо значущим був асоціативний зв'язок у пацієнтів, що несли і *DQB1*0501*, і *HLA-A2*. Автори припускають існування механізму синергічної участі *HLA*-алелей II та I класів у патогенезі хвороби Грейвса. Серед пацієнтів з хворобою Грейвса встановлено достовірне підвищення частоти АГ *HLA-DR3/DQw2*, відповідні гени яких знаходяться в стані нерівномірного зчеплення [72], аналогічне підвищення частоти цих антигенів виявлено іншими дослідниками [73] для ТХ. На противагу цьому, група американських учених [74], досліджуючи розподіл *HLA*-антигенів серед сімей з хворобою Грейвса і тиреоїдитом Хашімото, заперечує можливість асоціативних зв'язків, хоча констатує, що серед членів сімей з хворобою Грейвса спостерігається підвищення частоти *HLA-DR3*, а серед членів сімей з ТХ — підвищений рівень експресії *HLA-DR5*.

Цікавими є дослідження японських вчених [75], результати яких свідчать про те, що серед пацієнтів з первинним гіпотиреозом зустрічаються такі, які мають антитіла, що блокують тиреотропінові рецептори, і такі, які їх не мають (пацієнти з ідіопатичною мікседемою). В першій групі спостерігалося підвищення частоти АГ *B35*, *Bw60*, *Dw8* та зниження *DR4* і *DPw2*. В другій групі були підвищеними частоти *DPw2*, *B40* і *Dw23*. Та ж сама група дослідників [76] вивчала розподіл *HLA*-антигенів у пацієнтів з офтальмопатійним еутиреоїдитом Грейвса (офтальмічне порушення без стійкого гіпертиреоїдизму) і встановила достовірну асоціацію з *HLA-B40*, *DR9*, *DQw3*, *Dw15*, *B12* та *Cw1*. Підсумовуючи результати серії своїх досліджень, автори [75] вважають, що серед різних аутоімунних тиреоїдних захворювань, як правило, спостерігається знижена частота антигена *Aw19* та підвищена частота *DQw4*, а також достовірна асоціація з антигенами *Aw33*, *Bw46*, *Cw3*, *DRw8*, *DR9* та *DQw3*.

На лімфоцитах пацієнтів з *HLA*-залежним (але не з *HLA*-незалежним) поліглandулярним аутоімунним захворюванням (за даними [77]) встановлено зменшення експресії HLA-I антигенів і зниження чисельності транскриптів HLA-зв'язаних генів — Tap1 і Tap2. Ці гени кодують білки, які сприяють процесингу HLA молекул класу I, причому лімфоцити від пацієнтів, наприклад, з інсулінзалежним діабетом, хворобою Сйоргена, хворобою

Грейвса і тиреоїдитом Хашімото проявляють різні ступені зменшення кількості мРНК, що кодують Tap1, Tap2. Цікавими в такому плані є дослідження [78] з детермінування аутоімунного тиреоїдиту в пацієнтів з інсулінзалежним діабетом. Група хворих з від'ємними антитиреоїдними аутоантитілами показувала асоціацію з *DRB1*0301/-/DQA1*0501/DQB1/0201*, а група хворих з позитивними антитиреоїдними аутоантитілами однозначно асоціювалася з *DRB1*0405/DQA1*0301/DQB1*0401*.

Остання група алелей згадується і іншими авторами в контексті взаємозв'язку інсулінзалежного діабету, аутоімунного тиреоїдиту та ревматоїдного артриту [79]. Зустрічаються також дані стосовно того, що алель *DQA1*0501* відповідає за чутливість до інсулінзалежного діабету та хвороби Грейвса, а алель *DQB1*0602* є протективним фактором [80, 81], хоча автори [82, 83] повідомляють про переважання ТХ серед хворих на інсулінзалежний діабет. Існують і інші роботи з вивчення взаємозв'язку між різними формами аутоімунних тиреоїдних захворювань та *HLA*-маркерів [84, 85].

Підсумовуючи отримані результати, в роботі [77] робиться висновок, що неправильна транскрипція *HLA*-процесингових генів I класу призводить до кількісних порушень в експресії відповідних поверхневих клітинних рецепторів на аутоімунних лімфоцитах при *HLA*-залежному захворюванні. Одним із медіаторів аутоімунного тиреоїдиту, на думку [86], є цитокіни: інтерлейкіни та γ-інтерферон. Зокрема, в щитовидній залозі з аутоімунним процесом встановлено значне підвищення рівня інтерлейкіну-10 та посилення на тироцитах спонтанної експресії *HLA*-молекул класу II [87].

Одним із найдослідженіших регуляторів експресії *HLA*-антигенів є інтерферон [88]. Причому імунний γ-інтерферон у десятки разів сильніше стимулює експресію *HLA*-антигенів порівняно з іншими типами інтерферонів [89, 90]. Цікаво, наприклад, зазначити, що γ-інтерферон може індукувати експресію *HLA*-антигенів класу II на клітинах, які в нормі їх взагалі не експресують [91]. У цьому випадку інтерферон посилює експресію *HLA*-антигенів вже на ранніх стадіях онтогенезу людини. Так, існують відомості [92] щодо експресії антигенів *HLA-DR-* та *HLA-DQ*-локусів на лімфоцитах пуповинної крові.

У літературі є окремі повідомлення стосовно випадків народження дітей з хромосомною патологією та особливостями розподілу *HLA*-антигенів [93, 96]. Зокрема, виявлено підвищену частоту антигена *B35* у сім'ях з дітьми з СД порівняно з контрольними сім'ями. Крім того, автори встановили тенденцію до гомологічності по *HLA*-антигенах у батьків хворих дітей. Виявлено підвищену частоту алеля *HLA-DQA1*0101* у хворих, у яких СД був асоційований з целіакією [17]. Автори [96] встановили асоціацію СД з аутоімунними змінами та присутністю *HLA*-антигена *Bw46* головного комплексу гістосумісності. Більше того, роботи [82, 83] свідчать про домінування жінок серед гіпотиреоїдних і еутиреоїдних випадків ТХ, а жінки з еутиреоїдним ТХ мали підвищену схильність до спонтанних абортів.

Автори [97] вивчали HLA-асоціацію аутоімунного тиреоїдиту при наявності/відсутності СД. Спостерігалася чітка кореляція між *HLA*-генотипом та аутоімунним гіпотиреозом при СД: гіпотиреоїдне аутоімунне захворювання асоційоване з алелем *DQA1*0301* головного комплексу гістосумісності класу II. В роботі [98] передбачають необхідність ендокринного моніторингу при СД.

Отже, представлений огляд літератури пропонує поглибити вивчення імуногенетичних аспектів однієї з найвідоміших анеуплоїдних хромосомних патологій — хвороби Дауна. Як видно з вищенаведених даних, на фоні детально досліджених молекулярно-генетичних особливостей даної патології практично невивченими є механізми її формування, і питання профілактики хвороби Дауна залишається відкритим.

З точки зору медико-генетичного консультування сімей з анеуплоїдним потомством особливе значення має вивчення генетично детермінованої схильності до даної патології, встановлення ступенів ризику її виникнення в кожному окремому випадку з метою вчасної діагностики та профілактики.

Д. В. Заставна, О. И. Терпиляк, О. З. Гнатейко

Иммуногенетические аспекты синдрома Дауна

Резюме

В обзоре рассмотрены иммуногенетические аспекты одного из наиболее известных анеуплоидных хромосомных заболеваний — болезни Дауна. Основываясь на том, что иммунологическая индивидуальность организма и соответственно предрасположенность к тому или иному заболеванию обусловлены функцией антигенов главного комплекса гистосовместимости, в представленной работе сделаны акценты на рассмотрении особенностей распределения HLA-антигенов при формировании болезни Дауна в комплексе с другими регуляторными факторами, такими, в частности, как интерферон. Исследуется также вопрос возможного участия аутоиммунных тиреоидитов как фактора риска формирования анеуплоидной хромосомной патологии в потомстве человека.

D. V. Zastavna, O. I. Terpyliak, O. Z. Hnateiko

Immunogenetics aspects of Down syndrome

Summary

The review on immunogenetic aspects of the Down syndrome is presented. Since immunological status of an organism and correspondingly predisposition to any disease are determined by the function of major histocompatibility complex antigens (HLA-antigens) the present paper is focused on the peculiarities of HLA-antigens distribution at the Down syndrome formation as well as other regulatory factors, in particular, interferon. A possible involvement of autoimmune thyroiditis as a risk factor of this pathology for offspring is also disscussed.

ПЕРЕЛІК ЛІТЕРАТУРИ

1. *Козлова С. И., Семенова Е., Демикова Н. С., Блинникова О. Г.* Наследственные синдромы и медико-генетическое консультирование.—М.: Медицина, 1987.—С. 320.
2. *Hermon M., Cairns N., Egly J. M., Fery A., Labudova O., Lubec G.* Expression of DNA excision-repair-cross-complementing proteins p80 and p89 in brain of patients with Down Syndrome and Alzheimer's disease // Neurosci. Lett.—1998.—251, N 1.—P. 45—48.
3. *Chang Y. C., Huang C. C., Huang S. C.* Volumetric neuroimaging in children with neurodevelopmental disorders — mapping the brain and behavior // Chung-Hua Min Kuo Hsiao Erh Ko i Hsueh Hui Tsa Chih.—1998.—39, N 5.—P. 285—292.
4. *Royston M. C., Mann D., Pickering-Brown S., Owen F., Perry R., Ragbavan R., Khin-Nu C., Tyner S., Day K., Crook R., Hardy J., Roberts G. W.* ApoE2 allele, Down's syndrome, and dementia // Ann. New York Acad. Sci.—1996.—N 777.—P. 255—259.
5. *Sawa A., Oyama F., Cairns N. J., Amano N., Matsushita M.* Aberrant expression of *bcl-2* gene family in Down's syndrome brains // Brain Res. Mol. Brain Res.—1997.—48, N 1.—P. 53—59.
6. *Sekijima Y., Ikeda S., Tokuda T., Satoh S., Hidaka H., Hidaka E., Ishikawa M., Yanagisawa N.* Prevalence of dementia of Alzheimer type and apolipoprotein E phenotypes in aged patients with Down's syndrome // Eur. Neurol.—1998.—39, N 4.—P. 234—237.
7. *Van Leeuwen F. W., de Kleijn D. P., van den Hurk H. H., Neubauer A., Sonnemans M. A., Sluijs J. A., Koycu S., Ramdjielal R. D. J., Salehi A., Martens G. J. M., Grosveld F. G., Peter J., Burbach H., Hol E. M.* Frameshift mutants of beta amyloid precursor protein and ubiquitin-B in Alzheimer's and Down patients // Science.—1998.—279, N 5348.—P. 242—247.
8. *Digilio M. C., Marino B., Canepa S. A., Borzaga U., Giannotti A., Dallapiccola B.* Congenital heart defect in sibs with discordant karyotypes // Amer. J. Med Genet.—1998.—80, N 2.—P. 169—172.
9. *Haw C. M., Barnes T. R., Clark K., Crichton P., Kohen D.* Movement disorder in Down's syndrome: a possible marker of the severity of mental handicap // Movement Disorders.—1996.—11, N 4.—P. 395—403.
10. *Kallen B., Mastroiacovo P., Robert E.* Major congenital malformations in Down syndrome // Amer. J. Med. Genet.—1996.—65, N 2.—P. 160—166.
11. *Stoll C., Alembik Y., Dott B., Roth M. P.* Study of Down syndrome in 238,942 consecutive births // Ann. Genet.—1998.—41, N 1.—P. 44—51.
12. *Sustrova M., Sarikova V.* Downov syndrom — dosledky zvysenej expresie genov 21. chromozomu na funkciu imunitneho a nervoveho systemu // Bratisl. Lekarske Listy.—1997.—98, N 4.—P. 221—228.
13. *Torfs C. P., Christianson R. E.* Anomalies in Down syndrome individuals in a large population-based registry // Amer. J. Med. Genet.—1998.—77, N 5.—P. 431—438.
14. *Chrobok V., Simakova E.* Temporal bone findings in trisomy 18 and 21 syndromes // Eur. Arch. Oto-Rhino-Laryngol.—1997.—254, N 1.—P. 15—18.
15. *Ludwig M., Busch L. C., Winking H.* The embryonic development of sensory organs and the skull in the trisomy 16 mouse, an animal model for Down's syndrome // Anatomischer Anzeiger.—1997.—179, N 6.—P. 525—533.
16. *Decog P., Vinckier F.* Down's syndrome: 1. Medical aspects // Rev. Belge Med. Dent.—1995.—3, N 50.—P. 43—52.
17. *Failla P., Ruberto C., Pagano M. C., Lombardo M., Bottaro G., Perichon B., Krishnamoorthy R., Romano C., Ragusa A.* Celiac disease in Down's syndrome with HLA serological and molecular studies // J. Pediat. Gastroenterol. and Nutr.—1996.—23, N 3.—P. 303—306.
18. *Amiel A., Avivi L., Gaber E., Fejgin M. D.* Asynchronous replication of allelic loci in Down syndrome // Eur. J. Hum. Genet.—1998.—6, N 4.—P. 359—364.
19. *Satge D.* A decreased incidence of neuroblastomas in Down's syndrome and overproduction of S-100 b protein // Med. Hypoth.—1996.—46, N 4.—P. 393—399.
20. *Schmidt S.* S100B: Pathogenetische und Pathophysiologische Bedeutung in der Neurologie // Nervenarzt.—1998.—69, N 8.—S. 639—646.
21. *Yamakawat K., Huot Y. K., Haendelt M. A., Hubert R., Chen X. N., Lyons G. E., Korenberg J. R.* DSCAM: a novel member of the immunoglobulin superfamily maps in a Down syndrome region and is involved in the development of the nervous system // Hum. Mol. Genet.—1998.—7, N 2.—P. 227—237.
22. *Fuentes J. J., Pritchard M. A., Estivill X.* Genomic organization, alternative splicing, and expression patterns of the DSCR1 (Down syndrome candidate region 1) gene // Genomics.—1997.—44, N 3.—P. 358—361.
23. *Guipponi M., Scott H. S., Chen H., Schebesta A., Rossier C., Antonarakis S. E.* Two isoforms of a human intersectin (ITSN) protein are produced by brain-specific alternative splicing in a stop codon // Genomics.—1998.—53, N 3.—P. 369—376.
24. *Tsukahara F., Urakawa I., Hattori M., Hirai M., Ohba K., Yoshioka T., Sakaki Y., Muraki T.* Molecular characterization of the mouse *mtprd* gene, a homologue of human TPRD: unique gene expression suggesting its critical role in the pathophysiology of Down syndrome // J. Biochem.—1998.—123, N 6.—P. 1055—1063.
25. *Galdzicki Z., Coan E. J., Rapoport S. I., Stoll J.* Increased expression of voltage-activated calcium channels in cultured hippocampal neurons from mouse trisomy 16, a model for Down syndrome // Brain Res. Mol. Brain Res.—1998.—56, N 1—2.—P. 200—206.
26. *Groet J., Ives J. H., South A. P., Baptista P. R., Jones T. A., Yaspo M. L., Lehrach H., Potier M. C., Van Broeckhoven C., Nizetic D.* Bacterial contig map of the 21q11 region associated with Alzheimer's disease and abnormal myelopoiesis in Down syndrome // Genome Res.—1998.—8, N 4.—P. 385—398.
27. *Prasher V. P., Farrer M. J., Kessling A. M., Fisher E. M., West R. J., Barber P. C., Butler A. C.* Molecular mapping of Alzheimer-type dementia in Down's syndrome // Ann. Neurol.—1998.—43, N 3.—P. 380—383.
28. *Lambert J. C., Perez-Tur J., Dupire M. J., Delacourte A., Frigard B., Chartier-Harlin M. C.* Analysis of the APOE

alleles impact in Down's syndrome // Neurosci. Lett.—1996.—220, N 1.—P. 57—60.
29. *Mehta P. D., Dalton A. J., Mehta S. P., Kim K. S., Sersen E. A., Wisniewski H. M.* Increased plasma amyloid beta protein 1-42 levels in Down syndrome // Neurosci. Lett.—1998.—24, N 1.—P. 13—16.
30. *Tyrrell J., Cosgrave M., Hawi Z., McPherson J., O'Brien C., McCalvert J., McLaughlin M., Lawlor B., Gill M.* A protective effect of apolipoprotein E e2 allele on dementia in Down's syndrome // Biol. Psychiatry.—1998.—43, N 6.—P. 397—400.
31. *Del Bo R., Comi G. P., Bresolin N., Castelli E., Conti E., Degiuli A., Ausenda C. D., Scarlato G.* The apolipoprotein E epsilon4 allele causes a faster decline of cognitive performances in Down's syndrome subjects // J. Neurol. Sci.—1997.—145, N 1.—P. 87—91.
32. *Avramopoulos D., Mikkelsen M., Vassilopoulos D., Grigoriadou M., Petersen M. B.* Apolipoprotein E allele distribution in parents of Down's syndrome children // Lancet.—1996.—347, N 9005.—P. 862—865.
33. *Brodsky G., Barnes T., Bleskan J., Becker L., Cox M., Patterson D.* The human GARS-AIRS-GART gene encodes two proteins which are differentially expressed during human brain development and temporally overexpressed in cerebellum of individuals with Down syndrome // Hum. Mol. Genet.—1997.—6, N 12.—P. 2043—2050.
34. *Kempski H. M., Chessells J. M., Reeves B. R.* Deletions of chromosome 21 restricted to the leukemic cells of children with Down syndrome and leukemia // Leukemia.—1997.—11, N 11.—P. 1973—1977.
35. *Satge D., Sommelet D., Geneix A., Nishi M., Malet P., Vekemans M.* A tumor profile in Down syndrome // Amer. J. Med. Genet.—1998.—78, N 3.—P. 207—216.
36. *Ives J. H., Dagna-Bricarelli F., Basso G., Antonarakis S. E., Jee R., Cotter F., Nizetic D.* Increased levels of a chromosome 21-encoded tumour invasion and metastasis factor (TIAM1) mRNA in bone marrow of Down syndrome children during the acute phase of AML(M7) // Genes, Chromosomes and Cancer.—1998.—23, N 1.—P. 61—66.
37. *Mertens A. C., Wen W., Davies S. M., Steinbuch M., Buckley J. D., Potter J. D., Robison L. L.* Congenital abnormalities in children with acute leukemia: a report from the Children's Cancer Group // J. Pediatrics.—1998.—133, N 5.—P. 617—623.
38. *Litz C. T., Davies S., Brunning R. D.* Acute leukemia and the transient myeloproliferative disorder associated with Down syndrome: morphologic, immunophe-notypic and cytogenetic manifestations // Leukemia.—1995.—9, N 9.—P. 1432—1439.
39. *Kempski H. M., Craze J. L., Chessells J. M., Reeves B. R.* Cryptic deletions and inversions of chromosome 21 in a phenotypically normal infant with transient abnormal myelopoiesis: a molecular cytogenetic study // Brit. J. Haematol.—1998.—103, N 2.—P. 473—479.
40. *Cavani S., Perfumo C., Argusti A., Pierluigi M., Perroni L., Schmiegelow K., Petersen M. B., Cotter F. E., Strigini P., Dagna-Bricarelli F., Nizetic D.* Cytogenetic and molecular study of 32 Down syndrome families: potential leukaemia predisposing role of the most proximal segment of chromosome 21q // Brit. J. Haematol.—1998.—103, N 1.—P. 213—216.
41. *Finette B. A., Rood B., Poseno T., Vacek P., Pueschel S., Homans A. C.* Atypical background somatic mutant frequencies at the HPRT locus in children and adults with Down syndrome // Mutat. Res.—1998.—403, N 1—2.—P. 35—43.
42. *Casorzo L., Fessia L., Sapino A.* Extrasceletal Ewing's tumor with translocation t(11;22) in a patient with Down syndrome // Cancer Genet. Cytogenet.—1989.—N 37.—P. 79—84.
43. *Marour L. E.* Interferon action and chromosome 21 trisomy (Down syndrome): 15 years later // J. Theor. Biol.—1996.—181, N 1.—P. 41—46.
44. *Gerdes A. M., Horder M., Petersen P. H., Bonnevie-Nielsen V.* Effect of increased gene dosage expression on the alpha-interferon receptors in Down's syndrome // Biochim. et biophys. acta.—1993.—2, N 1181.—P. 135—140.
45. *Gerdes A. M., Horden M., Bonnevie-Nielsen V.* Increased IFN-alpha-induced sensitivity but reduced reactivity of 2',5'-oligoadenylate synthetase (2,5AS) in trisomy 21 blood lymphocytes // Clin. and Exp. Immunol.—1993.—1, N 93.—P. 93—98.
46. *Pash J., Popescu N., Matocha M.* Chromosomal protein HMG-14 gene maps to the Down syndrome region of human chromosome 21 and is overexpressed in mouse trisomy 16 // Proc. Nat. Acad. Sci. USA.—1990.—N 87.—P. 3836—3840.
47. *Cox D. R., Epstein L. B., Epstein C.* Genes coding for sensitivity to interferon (IF Rec) and soluble superoxide dismutase (SOD-1) are linked in mouse and man and map to mouse chromosome 16 // Proc. Nat. Acad. Sci. USA.—1980.—N 77.—P. 2168—2172.
48. *Druzhyna N., Nair R. G., LeDoux S. P., Wilson G. L.* Defective repair of oxidative damage in mitochondrial DNA in Down's syndrome // Mutat. Res.—1998.—409, N 2.—P. 81—89.
49. *Epstein L. B., Epstein C. J.* T-lymphocyte function and sensitivity to INF in trisomy 21 // Cell Immunol.—1980.—51, N 2.—P. 303—318.
50. *Zihni L.* Down's syndrome, interferon sensitivity and the development of leukemia // Leukemia Res.—1994.—18, N 16.—P. 1—6.
51. *Egeo A., Mazzocco M., Arrigo P., Vidal-Taboada J. M., Oliva R., Pirola B., Giglio S., Rasore-Quartino A., Scartezzini P.* Identification and characterization of a new human gene encoding a small protein with high homology to the proline-rich region of the SH3BGR gene // Biochem. and Biophys. Res. Communs.—1998.—247, N 2.—P. 302—306.
52. *Gosset P., Ghezala G. A., Korn B., Yaspo M. L., Poutska A., Lehrach H., Sinet P. M., Creau N.* A new inward rectifier potassium channel gene (KCNJ15) localized on chromosome 21 in the Down syndrome chromosome region 1 (DCR1) // Genomics.—1997.—44, N 2.—P. 237—241.
53. *Paoloni-Giacobino A., Chen H., Antonarakis S. E.* Cloning of a novel human neural cell adhesion molecule gene (NCAM2) that maps to chromosome region 21q21 and is potentially involved in Down syndrome // Genomics.—1997.—43, N 1.—P. 43—51.
54. *Хаитов Р. М., Молочко В. Т., Алексеев Л. П.* Иммуногенетика и иммунология резистентности к инфекциям.—Ташкент: Изд-во им. Ибн-Сины, 1991.—246 с.
55. *Dausset J., Contu L.* Is the MHC a general self-recognition system playing a major role in an organism? // Hum. Immunol.—1980.—N 1.—P. 5—17.
56. *Алексеев Л. П., Хаитов Р. М.* Использование молекулярно-генетического HLA-типирования генов класса II в клинической трансплантологии // II Междунар. журн. иммунореабилитации.—1997.—№ 6.—С. 8—19.
57. *Powis S. H., Tork S. S., Bodmer J.* HLA-system and diseases // J. Immunogenet.—1993.—37.—P. 373—380.
58. *Алексеев Л. П.* Биологическая роль системы HLA // Иммунология.—1985.—№ 3:6.—С. 6—10.
59. *Усіченко Т. І.* І клас системи HLA та сучасні методи його типування // Журн. АМН України.—1998.—4, № 3.—С. 462—476.

60. *Шабалин В. Н., Серова Л. Д.* Современные представления об антигенах крови человека // Рос. Вестн. перинатологии и педиатрии.—1996.—№ 6.—С. 35—42.
61. *Медуницин Н. В., Алексеев Л. П.* Система Іа-антигенов.—М.: Медицина, 1987.—С. 175.
62. *Дранник Г. М.* Структура та функції антигенів гістосумісності системи HLA // Лаб. діагностика.—1997.—№ 2.—С. 19—27.
63. *Зарецкая Ю. М.* Клиническая иммуногенетика.—М.: Медицина, 1983.—С. 208.
64. *Campbell R. D., Trowsdall G.* Map of the human major histocompatibility complex // Immunol. Today.—1993.—14, N 7.—P. 349—352.
65. *Mange A. P., Mange E. J.* Genetics: Human Aspects.—Sunderland: Sinauer Assoc. Inc., 1990.—2nd ed.—P. 591.
66. *Kong Y. C., Lomo L. C., Motte R. W., Giraldo A. A., Baisch J., Strauss G., Hammerling G. J., David C. S.* HLA-DRB1 polymorphism determines susceptibility to autoimmune thyroiditis in transgenic mice: definitive association with HLA-DRB1*0301 (DR3) gene // J. Exp. Med.—1996.—184, N 3.—P. 1167—1172.
67. *Bouchou K., Andre M., Cathebras P., Cauhape P., Aumaitre O., Rousset H.* Pathologie thyroidienne et syndrome autoimmun multiple: aspect clinique et immunogenetique, a propos de 11 cas. // Rev. Med. Int.—1993.—14, N 10.—P. 991.
68. *Spina M. P., Santi G., Dugnani D. A., Cerri A., Santagati G., Fare M., Mercuriali F.* Tiroidite di Hashimoto e HLA in caucasici italiani // Minerva Endocrinol.—1993.—18, N 2.—P. 77—81.
69. *Shi Y., Zou M., Robb D., Farid N. R.* Typing for major histocompatibility complex class II antigens in thyroid tissue blocks: association of Hashimoto's thyroiditis with HLA-DQA0301 and DQB0201 alleles // J. Clin. Endocrinol. and Metabol.—1992.—75, N 3.—P. 943—946.
70. *Chikuba N., Akazawa S., Yamaguchi Y., Kawasaki E., Takino H., Yoshimoto M., Ohe N., Yamashita K., Yano A., Nagataki S.* Immunogenetic heterogeneity in type I (insulin-dependent) diabetes among Japanese — class II antigen and autoimmune thyroid disease // Diabet. Res. and Clin. Pract.—1995.—27, N 1.—P. 31—37.
71. *Tamai H., Kimura A.* DNA typing of HLA antigen in patients with autoimmune thyroid disease using the PCR-SSOP method // Jap. J. Clin. Med.—1994.—52, N 4.—P. 1018—1023.
72. *Mangklabruks A., Cox N., DeGroot L. J.* Genetic factors in autoimmune thyroid disease analyzed by restriction fragment length polymorphisms of candidate genes // J. Clin. Endocrinol. and Metabol.—1991.—73, N 2.—P. 236—244.
73. *Tandon N., Zhang L., Weetman A. P.* HLA associations with Hashimoto's thyroiditis // Clin. Endocrinol.—1991.—34, N 5.—P. 383—386.
74. *Roman S. H., Greenberg D., Rubinstein P., Wallenstein S., Davies T. F.* Genetics of autoimmune thyroid disease: lack of evidence for linkage to HLA within families // J. Clin. Endocrinol. and Metabol.—1992.—74, N 3.—P. 496—503.
75. *Inoue D., Sato K., Sugawa H., Akamizu T., Maeda M., Inoko H., Tsuji K., Mori T.* Apparent genetic difference between hypothyroid patients with blocking-type thyrotropin receptor antibody and those without, as shown by restriction fragment length polymorphism analyses of HLA-DP loci // J. Clin. Endocrinol. and Metabol.—1993.—77, N 3.—P. 606—610.
76. *Inoue D., Sato K., Maeda M., Inoko H., Tsuji K., Mori T., Imura H.* Genetic differences shown by HLA typing among Japanese patients with euthyroid Graves' ophthalmopathy, Graves' disease and Hashimoto's thyroiditis: genetic characteristics of euthyroid Graves' ophthalmopathy // Clin. Endocrinol.—1991.—34, N 1.—P. 57—62.
77. *Fu Y., Yan G., Shi L., Faustman D.* Antigen processing and autoimmunity. Evaluation of mRNA abundance and function of HLA-linked genes // Ann. New York Acad. Sci.—1998.—N 842.—P. 138—155.
78. *Chuang L. M., Wu H. P., Chang C. C., Tsai W. Y., Chang H. M., Tai T. Y., Lin B. J.* HLA DRB1/DQA1/DQB1 haplotype determines thyroid autoimmunity in patients with insulin-dependent diabetes mellitus // Clin. Endocrinol.—1996.—45, N 5.—P. 631—636.
79. *Yamato E., Ikegami H., Kawaguchi Y., Fujisawa T., Hamada Y., Ueda H., Shintani M., Ogihara T.* Insulin-dependent diabetes mellitus associated with autoimmune thyroiditis and rheumatoid arthritis // Amer. J. Med. Sci.—1997.—313, N 1.—P. 64—66.
80. *Badenhoop K., Walfish P. G., Rau H., Fischer S., Nicolay A., Bogner U., Schleusener H., Usadel K. H.* Susceptibility and resistance alleles of human leukocyte antigen (HLA) DQA1 and HLA DQB1 are shared in endocrine autoimmune disease // J. Clin. Endocrinol. and Metabol.—1995.—80, N 7.—P. 2112—2117.
81. *Donner H., Braun J., Seidl C., Rau H., Finke R., Ventz M., Walfish P. G., Usadel K. H., Badenhoop K.* Codon 17 polymorphism of the cytotoxic T lymphocyte antigen 4 gene in Hashimoto's thyroiditis and Addison's disease // J. Clin. Endocrinol. and Metabol.—1997.—82, N 12.—P. 4130—4132.
82. *Dorman J., Kramer M. K., O'Lear L. A., Burke J. P., McCanlies E., McCarthy B. J., Trucco M., Swan J. S., Steenkiste A. R., Koehler A. N., Foley T. P.* Molecular epidemiology of autoimmune thyroid disease // Gaceta Med. Mexico.—1997.—133, Suppl., N 1.—P. 97—103.
83. *McCanlies E., O'Leary L. A., Foley T. P., Kramer M. K., Burke J. P., Libman A., Swan J. S., Steenkiste A. R., Mccarthy B. J., Trucco M., Dorman J. S.* Hashimoto's thyroiditis and insulin-dependent diabetes mellitus: differences among individuals with and without abnormal thyroid function // J. Clin. Endocrinol. and Metabol.—1998.—83, N 5.—P. 1548—1551.
84. *Eber O., Langsteger W.* Clinical aspects of autoimmune thyroid diseases // Acta Med. Austr.—1994.—21, N 1.—P. 1—7.
85. *Yang D., Gao Y., Li C.* Expression of thyrotropin receptor gene in autoimmune thyroid disease and the relation to expression of HLA genes // Chung-Hua i Hsueh Tsa Chih.—1996.—76, N 10.—P. 753—755.
86. *Pascke R., Schuppert F., Taton M., Velu T.* Intrathyroidal cytokine gene expression profiles in autoimmune // J. Endocrinol.—1994.—141, N 2.—P. 309—315.
87. *De la Vega J. R., Vilaplana J. C., Biro A., Hammond L., Bottazzo G. F., Mirakian R.* IL-10 expression in thyroid glands: protective or harmful role against thyroid autoimmunity? // Clin. and Exp. Immunol.—1998.—113, N 1.—P. 126—135.
88. *Morris A.* What is the Relevance of the various immunomodulatory effects of interferons? // Ann. Inst. Pasteur/Immunol.—1985.—N 136D.—P. 101—102.
89. *Basham T. Y., Smith W. K., Merigan T. G.* Interferon enhances antibody-dependent cellular cytotoxicity when suboptimal concentrations of antibody are used // Cell. Immunol.—1984.—88, N 2.—P. 393—400.
90. *Dayton E. T., Matsumoto-Kobayashi M., Perussia B., Trinhieri G.* Role of immune interferon in the monocytic differentiation of human promyelocytic cell lines induced by leukocyte conditioned medium // Blood.—1985.—66, N 3.—P. 583—594.
91. *Дранник Г. Н., Дизик Г. М.* Генетические системы крови человека и болезни.—К.: Здоров'я, 1989.—С. 197.

92. *Hurme M., Sihvola M.* Cytokine modulation of HLA-DR expression on proliferating blood T-cells // Immunology.—1989.—20, N 3.—P. 217—222.
93. *Ayme S., Pierre M., Polande D., Francois M. J.* HLA and trisomy 21. Conformation of a trend of restricted HLA heterogeneity in parents of Down Syndrome Children // Amer. J. Hum. Genet.—1984.—36, N 2.—P. 405—412.
94. *Castro M., Crino A., Papadatou B.* Down's syndrome and celiac disease: the prevalence of high IgA-antiglandin antibodies and HLA-DR and DQ antigens in trisomy 21 // J. Pediatr. Gastroenterol. and Nutr.—1993.—16, N 3.—P. 265—268.
95. *Sohoel D. C., Johannessen A. C., Kristoffersen T.* Expression of HLA class II antigens in marginal periodontitis of patients with Down's syndrome // Eur. J. Oral. Sci.—1995.—103, N 4.—P. 207—217.
96. *Tambyah P. A., Cheah J. S.* Hyperthyroidism and Down syndrome // Ann. Acad. Med. (Singapore).—1993.—22, N 4.—P. 603—605.
97. *Nicholson L. B., Wong F. S., Ewins D. L., Butler J., Holland A., Demaine A. G., McGregor A. M.* Susceptibility to autoimmune thyroiditis in Down's syndrome is associated with the major histocompatibility class II DQA 0301 allele // Clin. Endocrinol.—1994.—N 41.—P. 381—383.
98. *Iughetti L., Cassaro F., De Fanti A., Vanelli M., Ottaviani A.* Autoimmune endocrinopathies and Down's syndrome: a case report // Pediatr. Med. e Chirurg.—1993.—15, N 2.—P. 207—208.

УДК 575.1/.2:612.071.1:616.899.65
Надійшла до редакції 12.05.99