

УДК: 575.113:616.697-053.1:618

ВИВЧЕННЯ ГЕНЕТИЧНИХ АСПЕКТІВ РЕПРОДУКТИВНИХ ПОРУШЕНЬ У ЛЮДИНИ

Д.В.ЗАСТАВНА, О.І.ТЕРПИЛЯК, Н.Л.ГУЛЕЮК, М.Я.ТИРКУС

ДУ “Інститут спадкової патології АМН України”
Україна, 79000, м.Львів, вул.М.Лисенка 31а
e-mail: oresta.terp@gmail.com

Отримані результати засвідчили суттєвий вплив генетичної компоненти при неплідді. В групі з первинним непліддям переважали кількісні зміни хромосом, при вторинному (невиношуванні вагітності) – структурні. У чоловіків з порушеннями процесів сперматогенезу зафіксовано у 8,5 % мікрodelеції Y-хромосоми. Встановлено, що імуногенетичними маркерами вторинного непліддя є HLA-антигени A10, B41, B38 та вірогідно значиме підвищення генотипу (GG) високої експресії гена IL-10. Наявність спільних HLA-антигенів та SNP – 1082 G>A пІЛ–10 – генотипів у подружньої пари є прогностично негативним фактором для настання та протікання вагітності.

Ключові слова: непліддя, невиношування вагітності, цитогенетичні порушення, мікрodelеції Y-хромосоми, імуногенетичні маркери, HLA-система, точкові нуклеотидні поліморфізми (SNP), гени імунної відповіді.

Вступ. Внесок генетичної компоненти в спектр причин репродуктивних порушень (непліддя та невиношування вагітності) займають, за різними даними, від 2,5 до 10 %. Окрім стабільних успадкованих перебудов у геномі при неплідді спостерігається підвищена частота спонтанних (або нестабільних) аберацій, які виникають *de novo*. Зростання рівня нестабільних аберації може свідчити, з одного боку, про якесь мутагенне (екзо-, чи ендогенне) навантаження на організм людини, а з іншого – про нездатність захисних механізмів організму елімінувати такого роду впливи [1–5].

Слід, на нашу думку, особливо наголосити на зростанні чоловічого непліддя: біля 2 % чоловіків є інфертильними, а внесок чоловічого фактора в структуру непліддя сягає 30 – 50 % і ці показники мають позитивну динаміку. Тому, одна з вихідних концепцій роботи стосувалася рівнозначного “внеску” подружжя в генез непліддя. Така постановка питання обумовлена тим, що у 1976 році були представлені докази участі Y-хромосоми у сперматогенезі. Зокрема, у дистальній ділянці еухроматинової частини довгого плеча Y-хромосоми (Yq11) знайдено локус AZF – фактор азооспермії, мікрodelеції в якому зустрічаються з ча-

стою від 2 до 11 % чоловіків з порушеннями процесів сперматогенезу [6–9]. На короткому плечі Y-хромосоми знаходиться ген SRY, який спричиняється до диференціації гонад ембріона в яєчка. Транслокація SRY-гена з Y на X-хромосому (або аутосому) призводить до формування чоловічого фенотипу при жіночому XX-каріотипі (синдром де ля Шапеля). Навпаки, при 46XY-генотипі проявляється жіночий фенотип у випадку відсутності короткого плеча Y-хромосоми, чи її дистальної ділянки.

Ще один особливий акцент у роботі зроблено на імуногенетичних аспектах непліддя. Імунний статус організму обумовлює головний комплекс гістосумісності (MHC – Major Histocompatibility Complex), який у людини ще називається HLA-системою (Human Leukocyte A-system) [10, 11]. Участь головного комплексу гістосумісності у схильності до непліддя розглядається під кутом зору пошуку конкретних генів HLA, причетних до “репродукційних втрат” [12], або вивчення модулюючих властивостей HLA-системи в комплексі генної сітки [13]. Відомо також, що реалізація схильності організму до того, чи іншого захворювання відбувається при винятковій участі генів імунорегуляторних структур, найбільш визнаними серед яких є цитокіни. Особливий інтерес викликає протизапальний цитокін інтерлейкін–10 (ІЛ–10). Зокрема, промоторна ділянка гена ІЛ–10 (пІЛ–10) містить ряд крапкових нуклеотидних варіацій, які відповідають за високу/низьку експресію ІЛ–10, ці ж SNP (single nucleotide polymorphism) формують алелі схильності до ряду хвороб. Найбільш дослідженими є SNP –1082 G→A, –819 T→C та –592 A→C [14], і зокрема показано, що генотип “високої” експресії –1082 GG

асоціюється з невиношуванням вагітності [15].

На підставі вищесказаного, метою роботи було вивчити цито-, імуно- та молекулярно-генетичні особливості подружніх пар з первинним непліддям та невиношуванням вагітності (вторинним непліддям) з особливим акцентом при цьому на чоловічому факторі та імуногенетичному статусі подружжя.

Матеріали і методи

Цитогенетичні дослідження проведені 906 особам (453 подружнім парам) з первинним та вторинним непліддям. Чоловікам із зміненими показниками спермограми в комплексі із цитогенетичними дослідженнями проведені молекулярно-генетичні дослідження Y-хромосоми (всього обстежено 200 чоловіків). Тим подружнім парам, у яких не виявляли цито-, чи молекулярно-генетичних порушень рекомендували імуногенетичні дослідження (обстежено 198 осіб – 99 подружніх пар)

Цитогенетичні дослідження проводили за допомогою аналізу GTG- та CBG- диференційно забарвлених препаратів метафазних хромосом, отриманих з культури лімфоцитів периферійної крові.

Молекулярно-генетичні дослідження Y-хромосоми, а саме, наявність гена SRY та детекцію мікроделецій AZF ділянки здійснювали на матеріалі виділеної з лейкоцитів периферійної крові ДНК. Ампліфікацію проводили за допомогою двох мультиплексних ПЛР реакцій для трьох AZF ділянок та контрольного фрагменту SRY. Мультиплексні реакції дозволяють аналізувати наступні локуси: SRY (472 пн), sY254 (400 пн), sY86 (320 пн), sY127 (274 пн), sY84 (326 пн), sY134 (301 пн), sY255 (126 пн). Аналіз продуктів ПЛР прово-

дили шляхом електрофорезу у 2 % агарозному гелі [16, 17].

Імуногенетичні дослідження включали HLA-типування по А-, В-локусах та молекулярно-генетичне дослідження SNP 1082-G>A промоторної ділянки гена ІЛ-10.

HLA-типування проводили з використанням типуючих сироваток фірми "Гисанс" (м. Санкт-Петербург, РФ), типування проводили по 19 сироватках локусу А та 36 сироватках локусу В. Промоторну ділянку гена ІЛ-10, що містить SNP 1082-G@A ампліфікували за допомогою полімеразної ланцюгової реакції (ПЛР) згідно методу, описаного Giordani L. et al. [18] з використанням реактивів "MBI Fermentas". Детекцію SNP – 1082 G@A проводили методом ПДРФ з використанням ендонуклеази рестрикції Eam1401 ("MBI Fermentas") згідно інструкцій фірми-виробника. Фрагменти ПЛР продукту, отримані методом ПДРФ, розділяли у агарозному гелі (3 %, 0,5 мг бромистого етидію).

Отримані дані обробляли методами варіаційної статистики. Визначали такі показники: критерій Пірсона χ^2 , величину відносного ризику (RR – relative risk), величини етіологічної (EF) та превентивної (PF) фракцій [19].

Результати та обговорення

Серед загальної кількості обстежених із первинним та вторинним непліддям (невиношуванням вагітності) відхилення каріотипу виявлено у 29-ти, що складає 3,2 % випадків. У спектрі виявлених аномалій переважали структурні перебудови хромосом у вигляді збалансованих транслокацій, пара- та перичентричних інверсій, інсерцій – 20 випадків (69 %). У більшості транслокацій задіяні акроцентричні хромосоми. Численні аномалії –

гіпо-та гіперплоїдії статевих хромосом або додаткові маркерні хромосоми – спостерігали у 9-ти випадках (31 %). Слід зазначити, що 51,7 % відхилень каріотипу зафіксовано у чоловіків.

З первинним непліддям скеровано 270 осіб (135 подружніх пар) – 29,8 % від загальної кількості обстежених. Зміни каріотипу виявлено у 8-ми осіб – 2,96 %. Переважно зафіксовані численні аномалії хромосом – 62, 5%. Звертає на себе увагу те, що переважна більшість (75 %) відхилень каріотипу спостерігали у чоловіків.

Із вторинним непліддям прокаріотиповано 636 осіб (318 подружніх пар), зміни виявлені у 21 особи – 3,3%. У цій групі переважно спостерігали збалансовані транслокації, інверсії та інсерції – 16 випадків (76,2%). Серед носіїв аномальних каріотипів переважали жінки – 12 осіб (57,1%).

При цитогенетичному дослідженні інфертильних чоловіків із порушеними процесами сперматогенезу зміни виявлено у 8 %, причому у 5 % діагностовано синдром Кляйнфельтера (47, XXY), ще трьом пацієнтам встановлено синдром де ля Шапеля (46, XX).

При дослідженні чоловіків із каріотипом 47,XXY не виявляли змін AZF ділянки Y-хромосоми та гена SRY у жодному випадку. У індивідів із каріотипом 46,XX встановлено відсутність усієї послідовності AZFa, AZFb та AZFc у всіх трьох пацієнтів, а ген SRY присутній в одного пацієнта, а у двох – відсутній. Це свідчить про гетерогенність механізмів, які спричиняють синдром де ля Шапеля і передбачають подальші дослідження для локалізації гена SRY у одного з них.

У пацієнта з аспермією та каріотипом 46,Xdel(Y)(q11)/45,X (23:10) виявлено мікрodelеції субділянок AZFb та AZFc. Делецію гетерохроматинового

блоку 46,XYqh- та клон 46,Xdel(Y)(q12) виявлено у індивіда з олігоастенотератозооспермією.

У групі пацієнтів з нормальним каріотипом (46,XY) встановлено такий спектр мутацій: мікрделеції субділянки AZFa – у однієї особи, субділянок AZFb і AZFc (AZFb+c) – у однієї особи, мікрделеції субділянки AZFc – у трьох осіб. У одного чоловіка з азооспермією встановлено відсутність усієї послідовності AZFa, AZFb та AZFc AZF-локусу Y-хромосоми та SRY-гена. Отже, у 14 (7 %) обстежених інфертильних чоловіків з нормальним каріотипом встановлені мікрделеції генів Y-хромосоми. Відносно усієї групи обстежених інфертильних чоловіків, то відсоток мікрделецій Y-хромосоми сягає 8,5 %.

Слід зазначити, що у обстежених нами фертильних мужчин-волонтерів із нормальними показниками спермограм (30 чоловіків контрольної групи) мікрделеції Y-хромосоми не були виявлені у жодному випадку.

Отже, підсумовуючи вище сказане, очевидно є висока результативність комплексу цито- та молекулярно-генетичних досліджень при неплідді (первинному, чи вторинному) подружньої пари.

Особливо слід наголосити, що переважна більшість порушень, описаних вище, утворюється *de novo* і описується терміном “нестабільність геному”. Причини їх утворення – невідомі, але, разом з тим, вони мають тенденцію до закріплення у подальших поколіннях. Це необхідно враховувати, особливо при рекомендаціях неплідним парам застосування додаткових репродукційних технологій. Проведення цито- та молекулярно-генетичних досліджень у такому випадку є вкрай необхідним, а при наявності хромосомних чи генних аномалій подружжя

пара може народити здорову дитину, використовуючи сучасні репродукційні технології при умові застосування коректної доїмплантаційної чи пренатальної діагностики.

Як вже зазначено вище, при відсутності порушень каріотипу, чи молекулярно-генетичних змін в Y-хромосомі у інфертильних чоловіків подружжю рекомендовано імуногенетичні дослідження, результати яких представлені далі.

Вивчення розподілу HLA-антигенів у контрольній групі (154 індивіди) показали, що обстежена Львівська популяція людей характеризується нормальним розподілом HLA-антигенів, про що засвідчили сумарні частоти генів, які становили 0,944 в локусі A та 0,89 в локусі B. Серед антигенів локусу A найчастіше зустрічалися антигени A2 (61 %), A10 (35 %), A9 (23 %), а серед антигенів локусу B – B18 (19 %), B8 (15 %), B13 (14 %), B14 (13 %), B27 (13 %), B35 (12 %), B12 (11 %).

У дослідній групі (всього обстежено 52 подружні пари – 104 індивіди) – при первинному неплідді спостерігалися завищені такі антигени: A2, B7, B18, B27, B41, а заниженими були: A3, A11, B8, B13, B14, B16, B35 – антигени, при невиношуванні вагітності виявлено завищені (щодо контрольної групи людей) частоти антигенів: A2, A10, B8, B38, B14 та B51 і заниженими були антигени: A1, A3, A9, B7, B12, B13, B14, B16.

За допомогою критерію Пірсона χ^2 були виділені групи антигенів, які мали позитивну, чи негативну асоціацією з обстеженими групами (непліддям, чи невиношуванням вагітності). Зокрема, позитивну асоціацією в групі з первинним непліддям мали антигени A19 та B7, а негативну – B13. У групі подружніх пар з вторинним непліддям позитивну

асоціацію мали A10, B38, B41 – антигени, а A9 та B5 мали у цій групі негативну асоціацію. Цікаво зазначити, що в цих двох групах не було збігу по жодному із антигенів чи то по позитивній, чи по негативній асоціації. Такі результати можуть свідчити про різний генез імунних передумов первинного непліддя та невиношування вагітності.

У практичному застосуванні дані про HLA-комплекс використовують, зокрема, для передбачення імунних причин непліддя. У цьому випадку визначають наскільки подружжя подібні за антигенами HLA-системи [20]. Отже, ще одним етапом наших досліджень було встановлення схожих HLA-фенотипів у обстежуваних подружніх пар. Отримані нами результати засвідчили, що ідентичними HLA – антигенами (від 2 до 4) володіли 55 % подружніх пар з навиком невиношування вагітності та 58 % подружніх пар з первинним непліддям проти 16 % в контрольній групі.

Наступний етап роботи присвячений вивченню точкових нуклеотидних варіацій (SNP) промоторної частини гена ІЛ-10 (пІЛ-10), а саме, поліморфізм 1082 G→A у 94 осіб (47 подружніх пар), які ввійшли в групу подружніх пар з непліддям та навиком невиношування вагітності. Контроль складали 73 практично здорові індивіди із здоровими дітьми. Результати вивчення частот алелів низької (A) та високої (G) експресії гена ІЛ-10 засвідчили, що співвідношення частот A– та G-алелей в групі з навиком невиношування вагітності становило 27 : 43 (в абсолютних значеннях), або 38,6 % до 61,4 % алелей. Таким чином, обстежувана група подружніх пар характеризується суттєво підвищеною частотою алелі G (61,4 %) SNP –1082 G→A, тобто алелі високої експресії гена ІЛ-10

порівняно з алеллю A (38,6 %) – низька експресія гена ІЛ-10. Слід зазначити, що ці дані діаметрально протилежно відрізняються від показників контрольної групи, де підвищена частота належала алелі A (55 %), а алель G характеризувалася заниженою частотою (45 %). Оцінювання вірогідності відмінностей показників контрольної групи від обстежуваної групи з навиком невиношування вагітності підтвердили статистично вірогідну різницю при розподілі частот алелей в групі з невиношуванням вагітності, а саме, зниження частоти алелі A та підвищення частоти G – алелі ($\chi^2= 4,98$, $p<0,05$).

При первинному неплідді зберігається та ж тенденція розподілу та частот SNP –1082 G>A пІЛ-10, що і в групі подружніх пар з невиношуванням вагітності: підвищення частоти алелі G та зниження частоти алелі A, проте в групі первинним непліддям встановлені показники не досягають статистично вірогідної значимості. В групі подружніх пар з первинним непліддям, як і в контрольній групі, з найвищою частотою зустрічається AG генотип (45 %, помірної експресія гена ІЛ-10). Цей факт засвідчує відмінність групи подружніх пар з первинним непліддям з групою подружніх пар з невиношуванням вагітності, де найвищою частотою характеризувався генотип GG (45,7 %, генотип високої експресії гена ІЛ-10).

Надзвичайно цікавими, на нашу думку, є результати аналізу групи подружніх пар з первинним непліддям на їх гомологічність за генотипами SNP –1082 G>A пІЛ-10, а саме: 70 % обстежених подружніх пар з первинним непліддям мають однакові генотипи, в той час як група подружніх пар із невиношуванням вагітності такою гомологією характеризувалися 38,5 % подружніх пар.

Таким чином, наявність генотипу GG є негативним прогностичним маркером для нормального протікання вагітності, а гомологічність подружньої пари за генотипами SNP –1082 G>A пЛ–10 є негативним прогностичним маркером для самого факту настання вагітності.

Висновки

Серед загальної кількості обстежених подружніх пар з непліддям відхилення каріотипу виявлено у 3,2 % випадків, 51,7 % з яких стосується чоловіків.

При цитогенетичному дослідженні інфертильних чоловіків із порушення процесів сперматогенезу зміни каріотипу встановлені у 8 % випадків.

У 8,5 % обстежених інфертильних чоловіків з порушеннями процесів сперматогенезу діагностовано мікрodelецій Y-хромосоми.

Імуногенетичними маркерами первинного непліддя є HLA-антигени – агресори В7, А19, а навикового невиношування – А10, В41 та В38.

Наявність спільних HLA-антигенів у подружньої пари є прогностично негативним фактором для настання та протікання вагітності.

Вивчення частот алелей низької (А) та високої (G) експресії гена ІЛ–10 в групі подружніх пар з репродуктивними втратами показало, що невиношування вагітності асоційовано з вірогідно підвищеною частотою алелі G та GG–генотипу SNP–1082 G>A промоторної ділянки ІЛ–10.

Встановлено, що 70 % подружніх пар із первинним непліддям є гомологічними за генотипами SNP–1082 G>A пЛ–10.

Наявність генотипу GG SNP–1082 G>A пЛ–10 є негативним прогностичним маркером невиношування вагіт-

ності, а гомологічність подружньої пари за генотипами SNP –1082 G>A пЛ–10 може бути негативним прогностичним маркером для самого факту настання вагітності.

Відстоюється теза високої результативності комплексу цито-, молекулярно- та імуногенетичних досліджень при неплідді подружніх пар.

Перелік літератури

1. Долгов В.В, Луговая С.А, Фанченко Н.Д., Миронова И.И., Назарова Е.К., Ракова Н.Г., Раков С.С., Селиванов Т.О., Щелочков А.М. Лабораторная диагностика мужского бесплодия. Москва.– 2006.– 144 с.
2. Пілінська М.А., Дибський С.С., Шеметун О.В., Талан О.О. Рівень спонтанних хромосомних аберацій у дітей з екологічно чистого регіону України, встановлений при цитогенетичному аналізі рівномірно та диференційно забарвлених метафазних хромосом // Цитологія і генетика. – 2004.– Т.40, №6.– С.45–48.
3. Чеботарев А.Н. Закономерности хромосомной изменчивости соматических клеток человека // Вестн.РАМН. – 2001. – Т.37.– №10. – С.64–69.
4. Edwards R.G., Bishop C.E. On the origin and frequency of Y chromosome deletions responsible for severe male infertility. // Mol.Hum.Reprod. – 1997. – V.3. – P. 549–554.
5. Stephan G., Press S. Chromosomal aberrations in peripheral lymphocytes from healthy subjects as detected in first cell division // Mutat.Res. – 1999. – N446. – P.231–237.
6. Лівшиць Л.А., Пампуха В.М., Ясінська О.А., Лівшиць Г.Б., Грищенко Н.В., Кравченко С.А., Нечипоренко М.В., Єльська Г.В. Створення та впровадження в медичну практику тест-систем для генної діагностики тяжких спадкових захворювань // Наука та інновації. – 2005. – Т1, №3. – С.62–69.

7. Foresta C., Ferlin A., Garolla A., Moro E., Pistorello M., Barbaux S., Rossato M. High frequency of well-defined Y-chromosome deletions in idiopathic Sertoli cell-only Girardi S.K. Submicroscopic deletions in the Y chromosome of infertile men // Hum.Reprod. – 1997. – V.12. – P. 1635–1641.
8. Simoni M., Bakker E., Krausz C. EAA/EMQN best practice guidelines for molecular diagnosis of Y-chromosomal microdeletions // International J. of Andrologi. – 2004. – N 27. – P. 240–249.
9. Tiepolo L., Zuffardi O. Localization of factors controlling spermatogenesis in the nonfluorescent portion of the human Y-chromosome long arm // Hum.Genet. – 1976. – V.34. – P. 119–124.
10. Колчанов Н.А., Ананько Е.А., Колпаков Ф.А., Подколотная О.А. Генные сети // Молекулярная биология. – 2000. – №5. – С. 56–59.
11. Robinson J., Waller M. J., Parham P., Bodmer J. G., Marsh S. G.E. IMGT/HLA Database—a sequence database for the human major histocompatibility complex // Nucleic Acids Research. – 2007. – Vol. 29, N 1 – P. 210–213.
12. Speed T.P., Jin K., Gill T.J. Linkage disequilibrium between human leukocyte antigen (HLA) class II and HLA-G—possible implications for human reproduction and autoimmune disease // Am.J.Hum.Genet. – 2005. – Vol. 56, N 6. – P. 1456–1467.
13. Gill T.J. Mechanisms of action of major – histocompatibility – complex – linked genes affecting reproduction // Am.J.Reprod.Immunol. – 1999. – Vol. 41, N 1. – P.23–33.
14. Brenner S., Prosch S., Schenke–Layland K., Riese U., Gausmann U., Platzer C. cAMP-induced interleukin-10 promoter activation depends on CCAAT/enhancer-binding protein expression and monocytic differentiation // J.Biol.Chem. – 2003. – Vol. 278, №8. – P. 5597–5604.
15. Daher S., Shulzhenko N., Morgun A., Mattar R., Rampim GF., Camano L., DeLima MG. Associations between cytokine gene polymorphisms and recurrent pregnancy loss // J.Reprod. Immunol. – 2003 – Vol. 58, N 1. – P. 69–77.
16. Маниатис Т., Фриз Е.Е., Сэмбрук Ж. Молекулярное клонирование. – М. Мир. – 1985. – С. 420.
17. Mc.Pheron M.J., Quirke P., Taylor G.R. PCR a Practical Approach. Oxford University press. – New York. – 1993. – P.253.
18. Giordani L., Bruzzi P., Lasalandra C., Quaranta M., Schittulli F., Ragione F. D., Iolascon A. Association of breast cancer and polymorphisms of Interleukin-10 and Tumor Necrosis Factor- α genes // Clin. Chem. – 2003. – Vol.49. – P. 1664–1667.
19. Певницкий Л.А. Статистическая оценка ассоциаций HLA-антигенов с заболеваниями // Вестник АМН СССР. – 1988. – №7. – С.48–51.
20. Мутовин Г.Р., Шахтарин В.В., Марченко Л.Ф., Кулешов Н.П., Жилина С.С. Генномика и протеомика иммунного ответа у человека // Учебно-методическое пособие для студентов медицинских и биологических специальностей, врачей и биологов. – Москва, 2004. – С.1–11.

Представлено И.Р. Барияком
Надійшла 31.10.2008

ИЗУЧЕНИЕ ГЕНЕТИЧЕСКИХ АСПЕКТОВ РЕПРОДУКТИВНЫХ НАРУШЕНИЙ У ЧЕЛОВЕКА

Д.В. Заставна, О.И. Терпыляк,
Н.Л. Гулеюк, М.Я. Тыркус

ГУ “Институт наследственной патологии АМН Украины”
Украина, 79000, г. Львов,
ул.М.Лысенко 31а
e-mail: oresta.terp@gmail.com

Полученные результаты свидетельствуют о существенном влиянии генетической компоненты при бесплодии. В группе супружеских пар с первичным бесплодием преобладали количественные изменения хромосом, а при вторичном – структурные. У мужчин с нарушениями процессов спер-

матогенеза зафіксовано в 8,5 % мікроделеції Y-хромосоми. Установлено, що іммуногенетическими маркерами вторичного бесплодия (невнашівання беременності) являються HLA-антигены A10, B41, B38 и статистически значимое увеличение генотипа (GG) высокой экспрессии гена ИЛ-10. Присутствие общих HLA-антигенов и SNP – 1082 G>A пІЛ–10 – генотипов у супружеской пары является фактором риска бесплодия и невнашівання беременності.

Ключевые слова: бесплодие, невнашівание беременности, цитогенетические нарушения, микроделеции Y-хромосоми, иммуногенетические маркеры, HLA-система, точечные нуклеотидные полиморфизмы (SNP), гены иммунного ответа.

STUDY OF GENETIC ASPECTS OF HUMAN REPRODUCTIVE DISORDERS

D. V. Zastavna., O. I. Terpylyak, N. L. Huleyuk, M. Ya. Tyrkus

Institute of Hereditary Pathology of Academy of Medical Sciences

Ukraine, 79000, Lviv, Lysenko str., 31a
e-mail: oresta.terp@gmail.com

The final results tell us about the essential influence of the genetic part in infertility. In the primary infertility group the chromosome quantity changes prevailed and in secondary – structural. It was observed a significant rising of the unstable chromosomes aberration and in 8,5 % – microdeletions in Y-chromosome in males with spermatogenesis infringement. It was determined, that immunogenetic markers of secondary infertility, caused by accustomed miscarriages in I trimester were HLA-antigens A10, B41 and B38. It was confirmed, that presence of common HLA-antigens in marital couples and increase of high expression GG-genotypes SNP – 1082 G>A пІЛ–10 was prognostically unfavourable for running of pregnancy. It is expected, that IL-10 gene may be active in pathogenesis of accustomed miscarriages.

Key words: infertility, recurrent miscarriage, chromosomes aberration, microdeletions in Y-chromosome, HLA-system, single nucleotide polymorphism (SNP), genes of immune answer.