

## РОЛЬ ГЕНІВ ГІСТОСУМІСНОСТІ В РОЗВИТКУ АУТОІМУННИХ ЗАХВОРЮВАНЬ

**Алексєєв Є. Ю., Рибак В. А.**

*Національний фармацевтичний університет,*

*м. Харків, Україна*

alekseevegor546@gmail.com

**Вступ.** Головний комплекс гістосумісності (англ. МНС – Major histocompatibility complex) – це система генів, яка була ідентифікована за здатністю визначати сумісність чи несумісність тканин за умов внутрішньовидової трансплантації. Гени, що входять до складу МНС, назвали генами гістосумісності, а їх продукти – антигенами гістосумісності.

Більшість антигенів гістосумісності – це глікопротеїнові молекули, розміщені на клітинних мембранах, завдяки чому вони можуть індукувати реакції відторгнення трансплантатів. Комплекс гістосумісності (КГС) представлений значною кількістю генів і має розмір приблизно 4 млн пар нуклеотидів. У людини КГС позначається як HLA – Human leukocyte Antigens, оскільки антигени вперше були визначені саме на лейкоцитах. Перший лейкоцитарний антиген було ідентифіковано Ж. Доссе у 1952 р. За відкриття цього комплексу Бару Бенедераф, Жан Доссе і Джордж Снелл у 1980 р. отримали Нобелівську премію.

Аутоімунні процеси в організмі людини викликають порушення структури та функції органів і тканин, призводять до розвитку аутоімунних захворювань. Захворювання аутоімунної природи поділяють на орґано- та неорґаноспецифічні (системні). При орґаноспецифічних захворюваннях аутоантитіла індукуються проти одного або групи компонентів одного орґану. До цієї групи захворювань відносяться: хвороба Адісона, перніціозна анемія, тиреоїдит Хашімото, первинна мікседема (тиреотоксикоз), аутоімунний атрофічний гастрит, інсулінозалежний цукровий діабет (ЦД 1-го типу) та ін. При неорґаноспецифічних хворобах аутоантитіла реагують з різними тканинами даного або навіть іншого виду організму. До таких патологічних процесів відносять системний червоний вовчак (СЧВ), ревматоїдний артрит, дерматоміозит (склеродермія). Так, при СЧВ і ревматоїдному артриті виявляють аутоантитіла до антигенів багатьох тканин і клітин: сполучної тканини, нирок, серця, легень.

**Мета дослідження.** Визначити роль генів гістосумісності в розвитку аутоімунних захворюваннях на основі сучасних досягнень в галузі імуногенетики та імунопатології.

**Матеріали та методи.** У роботі було використано аналітичний, логічний, узагальнюючий методи при визначенні ролі генів гістосумісності в розвитку аутоімунних захворювань.

**Результати та їх обговорення.** Головний комплекс гістосумісності (ГКГС, МНС, HLA Histocompatibility leucocytes antigen) – це група близько зчеплених генів 6-ої хромосоми, що кодують в основному імунологічно значущі молекули трьох класів (антигени МНС I, МНС II і МНС III). Він був

відкритий під час досліджень з алогенної трансплантації і отримав свою назву (антигени МНС) завдяки здатності спричиняти реакцію відторгнення трансплантату при несумісності за цими антигенами донора та реципієнта.

Молекули КГС відносяться до над родини імуноглобулінів. Структурна особливість цих молекул характеризується ділянками з постійною і варіабельною послідовністю амінокислот. Однак, на відміну від молекул імуноглобулінів, в яких варіабельні ділянки відрізняються від молекули до молекули, в молекулах МНС вони відрізняються від організму до організму.

Найбільшого значення для людини є антигени МНС I і МНС II, так як саме вони відповідають за імунну відповідь організму. Гени МНС I (HLA-A, HLA-B, HLA-C) найбільш віддалені від центромери, відрізняються дуже високим поліморфізмом і кодують синтез молекул HLA I. У кожної людини, гени A, B і C представлені двома алелями – материнським і батьківським. Завдяки найбільшій поліморфності і досягається індивідуальна антигенна специфічність генів МНС I. Гени МНС II (HLA-DP, HLA-DQ, HLA-DR) – це зона HLA-D, що примикає до локусів МНС I на короткому плечі 6-ї хромосоми. Цей регіон кодує серію молекул класу МНС II, що побудовані з одного білкового ланцюга (альфа) і молекули мікроглобуліну, тобто є гетеродимером.

Таким чином, можна визначити їх головні відмінності, що характеризують їх різну роль в імунній відповіді. МНС I презентують внутрішньо-клітинні антигени – власні (нормальні і злоякісно трансформовані) і вірусні, та у розпізнаванні МНС I і презентуємого їм антигену, беруть участь цитотоксичні (CD8+) Т-лімфоцити. Тоді, як МНС II презентують антигени, що потрапили в клітку в результаті фагоцитозу або піноцитозу, в основному, антигени бактерій і найпростіших, і у їх розпізнаванні беруть участь Т-лімфоцити - хелпери (CD4+). Тому, все це визначає актуальність, щодо розуміння ролі антигенів КГС у розвитку аутоімунних захворювань, які супроводжуються типовими клінічними симптомами, морфологічними пошкодженнями та специфічними імунологічними проявами. У деяких випадках, розвиток аутоімунного процесу може бути первинним в розвитку захворювання, а в інших, особливо при хронічних довготривалих захворюваннях (хронічному пієлонефриті, панкреатиті, гепатиті, пневмонії, міокардиті та ін.) – вторинним наслідком захворювання, який дуже обтяжує перебіг хвороби.

Результати досліджень В. Досенка свідчать, що зміна трьох амінокислот у молекулах HLA-DR і HLA-DQ збільшує ризик розвитку ЦД 1-го типу. А саме, відбуваються зміни у 57 положенні HLA-DQ $\beta$ 1, 13 і 71 положеннях у HLA-DR $\beta$ 1. Але, такі зміни лише збільшують ризик, адже ця патологія не є моногенною. Тому, для її розвитку потрібні аутоантигени  $\beta$ -клітин, які будуть презентуватись в комплексі зі зміненими МНС, що в свою чергу призведе до аутоімунного перебігу захворювання. Таким антигеном є фрагмент молекули інсуліну (проінсулін), який в нормі презентується  $\beta$ -клітинами підшлункової залози, але тепер, через зміну в МНС, такі клітини будуть сприйматися, як вірус інфіковані.

**Висновки.** Визначено роль КГС в імунній відповіді та розвитку аутоімунних захворювань, що полягає у розпізнаванні тканинних антигенів і підтримці імунного гомеостазу. Розуміння функції та поліморфізму генів МНС є важливим для прогнозування ризику розвитку аутоімунних захворювань, їх попередження та лікування.

**Ключові слова:** головний комплекс гістосумісності, імунна відповідь, МНС I, МНС II, аутоімунні захворювання.