

ГЕНЕТИЧНІ ДОСЛІДЖЕННЯ СИСТЕМИ ГІСТОСУМІСНОСТІ ЛЮДИНИ ДЛЯ ТРАНСПЛАНТОЛОГІЇ, РОЗВИТКУ АУТОІМУННИХ І ОНКОЛОГІЧНИХ ЗАХВОРЮВАНЬ

Алексеев Є.Ю., Рибак В.А.

Національний фармацевтичний університет, 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. Генетичні дослідження головного комплексу гістосумісності розпочалися досить давно і пов'язано з інтересом до трансплантаційного імунітету. Всі перші дослідження генетичної карти системи гістосумісності проводились саме на моделях трансплантації.

Комплекс гістосумісності представлений значною кількістю генів і має розмір приблизно 4 млн пар нуклеотидів. Головну систему гістосумісності людини називають системою HLA (від англ. *Human leukocyte antigens*). HLA-генотип обов'язково враховується при підборі донора для процедури трансплантації. На сьогодні доведено взаємозв'язок між HLA-антигенами та схильністю до певних захворювань. Так, практично у 85 % хворих на анкілозивний спондиліт і синдромом Рейтера виявлено HLA B27 антиген (*Lin & Gong, 2017*). Більш ніж у 95 % хворих на цукровий діабет 1-го типу визначаються HLA DR3, DR4 антигени (*Fiorillo et al., 2017*).

Сприятливий прогноз пересадки органу визначається при найбільшій схожості донора та реципієнта за антигенами тканинної сумісності. Тому, використання знань про систему HLA може допомогти розв'язати такі важливі проблеми медицини, як трансплантація органів і тканин, ефективне лікування аутоімунних і онкологічних захворювань.

Мета дослідження. Визначити генетичне значення HLA-генів людини для трансплантології, розвитку аутоімунних і онкологічних захворювань.

Матеріали та методи. У роботі було використано аналітичний, логічний, узагальнюючий методи при вивченні генетичного значення HLA-генів для практичної медицини.

Результати дослідження. Головний комплекс гістосумісності (ГКГС, МНС, HLA) є групою близько зчеплених генів 6-ої хромосоми, що кодують імунологічно значущі молекули трьох класів (антигени МНС класів I, II, III). Він був відкритий під час робіт з алогенної трансплантації і свою назву антигени МНС отримали завдяки здатності спричиняти реакцію відторгнення трансплантату при не співпадінні за цими антигенами донора та реципієнта.

Структурна особливість цих молекул характеризується ділянками з постійною і варіабельною послідовністю амінокислот. Ці варіабельні ділянки в молекулах МНС відрізняються від організму до організму. Тому, найбільш значущими для людини є МНС 1 та МНС 2, так як саме вони відповідають за імунну відповідь організму.

Гени класу I (HLA-A, HLA-B, HLA-C) найбільш віддалені від центромери, відрізняються дуже високим поліморфізмом і кодують синтез молекул HLA класу I. У кожної людини гени A, B і C представлені двома алелями – материнським і батьківським. Завдяки найбільшій поліморфності з відомих для людини, і досягається індивідуальна антигенна специфічність генів МНС1. Гени класу II (HLA-DP, HLA-DQ, HLA-DR) – зона HLA-D примикає до локусів класу III на короткому плечі 6-ї хромосоми і цей регіон кодує серію молекул класу II.

Таким чином, встановлені головні відмінності, які характеризують їх різну роль в імунній відповіді. МНС 1 презентують внутрішньо-клітинні антигени – власні і вірусні,

розпізнають МНС 1 і презентуємого їм антигену, здійснюється за участю цитотоксичних (CD8+) Т-лімфоцитів. МНС 2 презентують антигени, що потрапили в клітку в результаті фагоцитозу або піноцитозу. В основному, це антигени бактерій і найпростіших. У їх розпізнаванні беруть участь Т-лімфоцити – хелпери (CD4 +).

Все це має важливе практичне значення для медицини у розумінні ролі антигенів головного комплексу гістосумісності в розвитку таких аутоімунних захворювань як: ревматоїдний артрит, інсулінозалежний цукровий діабет, системний червоний вовчак та ін. Так, результати досліджень В. Досенка з вивчення інсулінозалежного цукрового діабету показали, що зміна трьох амінокислот у молекулах HLA-DR і HLA-DQ збільшує ризик розвитку даної патології. А саме, відбуваються зміни у 57 положенні HLA-DQ β 1, та 13 і 71 положеннях у HLA-DR β 1. Але, такі зміни лише збільшують ризик, адже ця патологія не є моногенною. Тому, для її розвитку потрібні аутоантигени β -клітин, які будуть презентуватись в комплексі із зміненими МНС, що в свою чергу призведе до аутоімунного захворювання. Таким антигеном є фрагмент молекули інсуліну (проінсулін), який в нормі презентується β -клітинами підшлункової залози. Але, через зміну в МНС, такі клітини будуть сприйматися як вірус інфіковані.

Також, була встановлена роль МНС у трансплантології визначення гістосумісності у пар «донор-реципієнт», що полягає в приживанні трансплантата і відсутності розвитку імунологічних реакцій після переливання компонентів крові. Хірургічний досвід з трансплантацій та вдосконалення якості HLA-типування свідчить про те, що приживаємість пересаженого органу і успішність переливання крові безпосередньо залежить від ступеня HLA-несумісності. Тому, зараз в провідних трансплантологічних центрах не роблять пересадку і переливання «наосліп», обов'язково визначають ступінь HLA-сумісності у пар «донор-реципієнт». Для попередження швидкого відторгнення пересаджених органів і тканин необхідно, щоб реципієнт мав ту ж, що і донор, групу крові системи АВ0 і не мав антитіл до алоантигенів HLA-генних локусів А, В, С, D донорського організму. У більшості випадків трансплантації стандартним й загальноприйнятим вважається збіг мінімум 4 локусів HLA (HLA-A, HLA-B, HLA-C й HLA-DRB1) і, частіше, 5 (HLA-A, HLA-B, HLA-C і HLA-DRB1, HLA-DQB1) у парі донор-реципієнт (*Sheldon & Poulton. 2006; Montgomery et al., 2018*).

Визначаючи роль МНС у розвитку онкологічних захворювань, потрібно зауважити, що велика кількість багатьох різних типів раку людини різною мірою втрачає експресію молекул МНС I. Фенотип із низьким вмістом МНС спостерігався у багатьох найчастіших видів раку людини, включаючи рак молочної залози, передміхурової залози, колоректальний, плоскоклітинний рак голови та шиї, гепатоцелюлярну карциному та меланому. Кількість випадків втрати експресії МНС I різна для різних типів цих видів раку та між різними дослідженнями коливається від 0 до 93 %. Крім того, експресія може змінюватися з часом у міру прогресування раку і може відрізнятися між первинним місцем і метастазами. Таким чином, саме цей механізм визначає меншу помітність пухлини для імунної системи і знижує ефективність лікувальної терапії онкологічних захворювань.

Висновки. Огляд новітніх результатів наукових досліджень показав велике значення головного комплексу гістосумісності в процесах, пов'язаних з імунною системою. Встановлена роль комплексу гістосумісності у трансплантації і необхідності визначення HLA-сумісності; розвитку аутоімунних і онкологічних захворювань, що пов'язаний зі зменшенням або повною втратою експресії МНС I. Вдосконалення методів генетичних досліджень генів головного комплексу гістосумісності забезпечить ефективність проведення трансплантації органів і тканин, лікування аутоімунних і онкологічних захворювань.