

«Астана Медицина Университеті»АҚ

«Дерматовенералогоия кафедрасы және жалпы иммунология
курсы»

HLA антигендері. Аурушаңдыққа
тұқым қуалау бейімділігі.

Орындаған: Әбдеш Б.Т.

Тексерген: Абдикаримова М.Б.

Тобы:301 ОМ

Мазмұны

I. HLA антигендері.

II. Аурушаңдыққа тұқым қуалау бейімділігі.

- * Негізгі гистосәйкестік комплексі (НГК) (Major Histocompatibility Complex - МНС) – жасушалық иммундық реакцияларда маңызды қызмет атқаратын организмнің жасушаларындағы беткей ақуыздар тобы.
- * Адамның НГК-сі HLA (Human Leukocyte Antigen) деп аталады. HLA 1952 жылы лейкоциттер антигендерін зерттеу кезінде ашылған.
- * HLA антигендері бөгде антигендерге қарсы иммундық жауапты реттейді және өздері де күшті антиген болып табылады.
- * HLA жүйесі адамның 6-шы хромосомасында орналасқан.

Оған 5 локус кіреді:

HLA генінің 6 хромосомада орналасуы

НГК-нің қызметтері:

- 1) иммундық жауап кезінде жасуша аралық әрекеттесуді іске асырады.
- 2) НГК молекулаларының көмегімен бөгде антигендік материал Т-жасушалық антигенді танушы рецепторларға таныстырылады (презентация).
- 3) HLA-аймақ организмнің жалпы иммунологиялық реактивтілігіне жауапты болып табылады.
- 4) HLA-аймақта организмді белгілі антигенге қарсы иммундық жауап түзуге қабілетті ететін арнайы иммундық жауап гені (Ir - immune response) болады, және бұл қызмет ауруларға бейімділікті анықтайды.
Гистосәйкестік гендері екі топқа бөлінеді:
I-топ
II-топ

Гистосәйкестік генінің I-тобы:

Қалыпты жағдайда HLA жүйесінің I-топтағы антигендері барлық ядросы бар жасушаларда болады.

HLA I молекуласының көрінісі

HLA I тобының молекуласы антигеннің пептидтерін Т-лимфоцит-киллер/супрессорларға таныстырады.

Гистосәйкестік гендерінің II-тобы:

НӨСІЛДЕРГЕ ТӨН HLA АЛЛЕЛЬДЕРІ:

ЕВРОПЕОИДТАРҒА

- HLA-A1
- HLA-B8
- HLA-CW5

НЕГРОИДТАРҒА

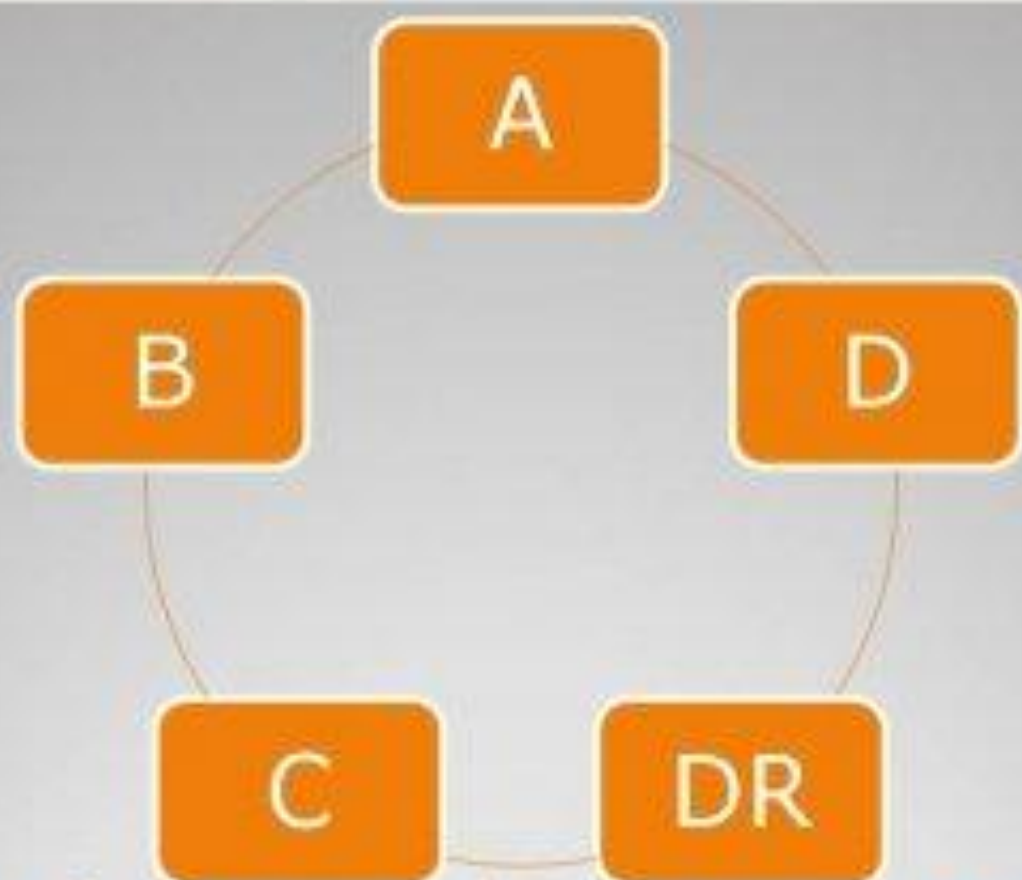
- HLA-A23
- HLA-A28
- HLA-A30, 34

МОНГОЛОИДТАРҒА

- HLA-A9
- HLA-A11
- HLA-A24



DATALIFE ENGINE
SOFTNEWS MEDIA GROUP

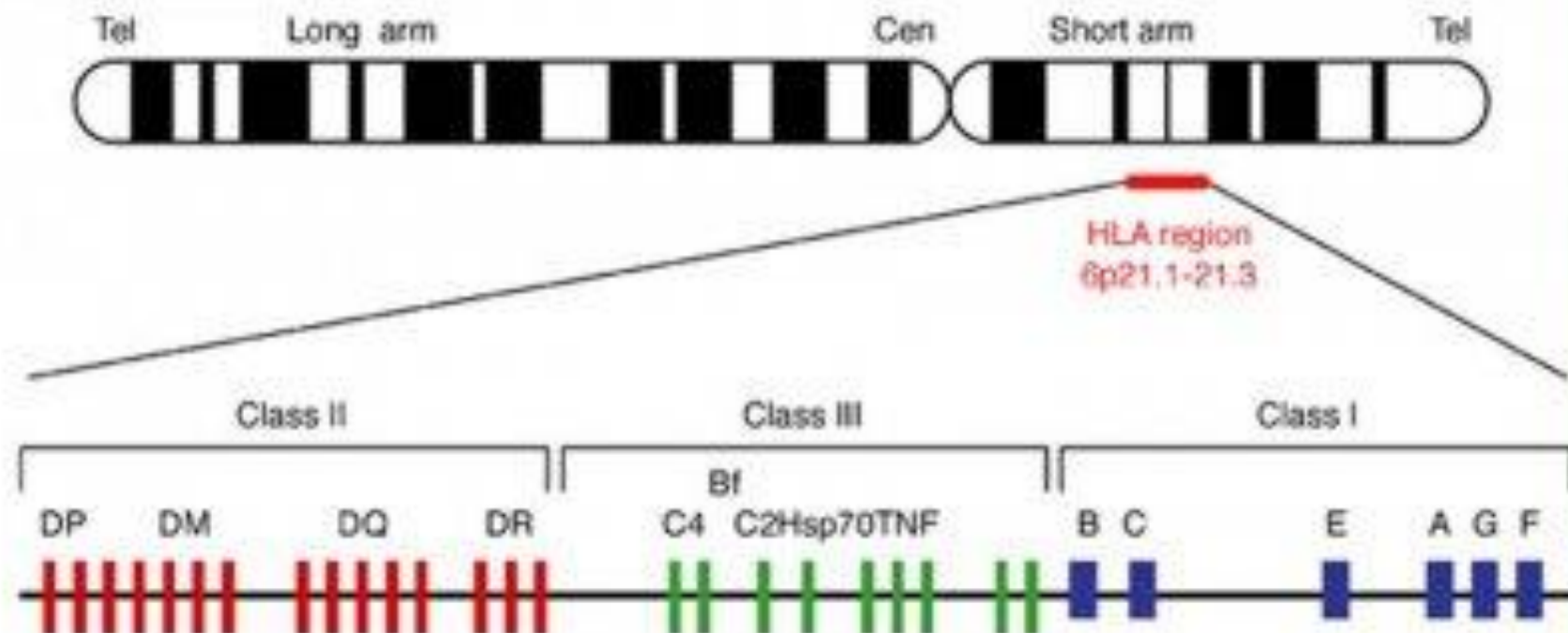


**HLA жүйесі адамның 6-шы хромосомасында
орналасқан. Оған 5 локус
кіреді:**



DATALIFE ENGINE
SOFTNEWS MEDIA GROUP

Chromosome 6



Gene map of the human leukocyte antigen (HLA) region

Expert Reviews in Molecular Medicine © 2003 Cambridge University Press

HLA ГЕНІНІНҢ 6 ХРОМОСОМАДА
ОРНАЛАСУЫ



DATALIFE ENGINE

SOFTNEWS MEDIA GROUP

ЗЕРТТЕУШІЛЕРДІҢ АЙТУЫ БОЙЫНША HLA
ЖҮЙЕСІНІҢ АНТИГЕНДЕРІ ВИРУСТЫ ГЕПАИТ,
ТУБЕРКУЛЕЗ, ШИГЕЛЛЕЗ, ДИФТЕРИЯ,
ЙЕРСИНИОЗ, АУРУЛАРЫМЕН ТЫҒЫЗ
БАЙЛАНЫСТЫ.

ТУБЕРКУЛЕЗДЕ

- HLA-B8
- B15
- B27
- B14

ДИФТЕРИЯДА

- B21
- B22
- B35
- B19

ШИГЕЛЛЕЗДЕ

- B40
 - B27
- ЖОҒАРЛАЙДЫ



Гистосәйкестікті орнататын антигендер 40 -тан астам әртүрлі локустарда шифрленген., бірақ көрнікті тұрақтамаушылық реакциясына жауапты локустар гистосәйкестіліктің бас –МНС – комплексінде орналасады.

Бұл комплекс барлық сүткөректілерде және құстарда анықталған. Адамдарда HLA-жүйесі (Human Leukocyte Antigens) деп аталған. HLA-жүйесінің гендері трансплантациялық (тін сәйкесті) антигендердің синтезің бақылайды. Трансплантациялық антигендер ең көп мөлшерде лимфоциттерде, теріде; аздау өкпе, бауыр, ішек, жүректе; ең аз – ийда болады. Жалпы, олар ядролы клеткалар бетінде және тромбоциттерде табылады. Донор мен реципиенттің трансплантациялық антигендер бойынша толық сәйкестілігі монозиготалы егіздерде ғана болады. Ал басқа жағдайда тұрақтамаушылық реакциясын шақырады.

HLA-жүйесі адамның 6 хромосомасының қысқа иығында орналасады, F локустан тұрады: A, B, C, D, DR. Әр локусқа гендердің көпшілік аллельдік түрлері кіреді. А-локусына 23, локусына - В- 49, С- локусына- 8 аллельдер кіреді. Ал D- локус өзі 2 локустан тұрады: DG, DP. DG- локусына “ аллель кіреді, DG-i, DP-, аллельдер анықталған.

HLA-комплексіне үш гендер класстары кіреді.

1 класс гендеріне ABC локустар іреді. Олар антидене түзілуін, цитотоксикалық Т-лимфоциттерді, Т-супрессорларды стимульдейтін, трансплантациялық антигендердін синтезін бақылайды. HLA-1 класс антигендері организмнің барлық ядролы клеткаларда , Т-лимфоциттерде экспрессияланған және өзіндік тануда маңызды роль атқарады.

2 класс гендеріне иммундық жауаптың гендері (IR) жатады. HLA- 2 класс анти- гендері В-лимфоциттерде, макрофагтарда, дендритті клеткаларда , активтелген Т-лимфоциттерде орналасады. HLA-2 класс антигендері иммунокомпетентті клеткалардың әсерлесуіне , антигендерді таныстыруында қатысады.

3 класс гендері C2, C4 – комплементтің компоненттері, Вf – пропердин жүйесінің В-факторы түзілуі және В-лимфоциттердегі C3 рецепторының экспрессиясын бақылайды

HLA-A және В локустарының антигендері күшті трансплантациялық антигендер қатарына жатады. Практикада трансплантат күшті антиген бойынша біреуі ғана сай келмесе, донор мен реципиент оптималды болып саналады.

Біріншілік (туа біткен) ИЖЖ. Иммунитеттің Т-жүйесінің біріншілік ИЖЖ-ң патогенезі және клиникалық көріністері. (Ди Джорджи синдромы, созылмалы шырышты-терілік кандидоз)

Т-лимфоциттердің жетіспеушілігіне байланысты синдромдар.

1. **Ди-Джорджи синдромы.** Даму процесіндегі комбинирленген ақауындағы 22-хромосомның делециясында пайда болады. Тимустың гипоплазиясы немесе апплазиясы, гипопаратиреодизм

Клиникада: баланың жана туған кезінде көрініс береді: гипокальциемия және тетания, туғаннан соң 1-2 күннен кейін көрінеді, кардиоваскулярлы ақаулар (Фалло тетрадасы, өкпе артериясының гипоплазиясы немесе атрезиясы, бет аймағының өзгерістері байқалады, кандидамикоз, тыныс алу және зәр шығару жолдарының инфекциясы, ас қорыту жолдарының бұзылыстары.

Лабораторлық көрсеткіштер.

Т- және В-лимфоциттердің саны әртүрлі науқастарда недәуір құбылмалы. Балаларда БСТ, «ие трансплантатқа қарсы» реакциялар, лимфоциттер бласттрансформациясы болмайды. Антиденелердің синтезі сақталады.



Незелоф синдромы.

Механизмі тимустың эпителийі жетілмеген, Т-клеткалық реакциялар тежелген. Аутосомды-рецессивті түрі арқылы тұқым қуалайды.

Лабораторлы көрсеткіштер: лимфоцитопения, Т-лимфоциттердің төмендеуі, терілік реакциялар тежелген, ал иммуноглобулиндердің мөлшері қалыпты немесе төмендеген.

Клиникада: ерте балалық жаста байқалады, баланың өсуі мен дамуы тоқталады. Вирусты, бактериалды және протозойлы инфекцияларға жоғары қабылдағыштық; теріде, өкпеде және басқа мүшелерде іріңді ошақтармен көрінетін сепсис; гемолитикалық анемия.

Патологоанатомиялық белгілер: лимфотүйінде герминантты орталар болмайды. Тимуспен лимфатүйіндердің гипоплазиясы немесе атрофиясы.

Ретикулярлы дисгенезия. Ауыр аралас иммунжетіспеушілік. Механизмі: гемопозтикалық бағаналы клетканың дифференцировкасымен пролиферациясының бұзылуы. Агранулоцитоз және лимфоциттердің болмауы анықталады. Клиникада: балалар септикалық процесстерден өмірдің 1-ші айларында өлімге ұшырайды.

Патологоанатомиялық көрсеткіштері. Лимфоцитты тканьнің гипоплазиясы, тимуспен лимфатүйіндерде ретикулярлы клеткалар басым болады, көк бауырда фолликулалар болмайды, сүйек кемігінде лейкоциттердің із ашарлары болмайды.

КИЖК, лимфациитофтиз (швейцар түрі).

Механизмі: генетикалық ақау. ИЛ-2, 4, 7, 9 және 15-ші цитокиндердің рецепторларының гамма тізбегіне жауапты геннің ақауы (мутация).

Лабораторлы көрсеткіштер: Т-клеткалардың саны мен қызметі төмендеген, Ig-нің деңгейі төмендеген. Клиникада: өмірдің алғашқы айларында рецидивті пневмония, жұтқыншақ пен өңештің кандидомикоза, қызылша тәрізді бөртпелер, вирусқа жоғары қабылдағыштық, диарея.

Патологоанатомиялық белгілері: тимустың, лимфатүйіндердің және таңдай бездерінің аплазиясы немесе гипоплазиясы.

Капсуланың фиброзды өзгерістері. Гассаль денелерімен лимфоциттердің болмауы. Лимфоидты орталар және ұрық фолликулалары анықталмайды.

Емдеу. HLA сәйкес сүйек кемігін трансплантациялау.

Аутоиммунды аурулар ағзада өзіндік антигендерімен әсерлесуге қабілетті және клеткалар мен тіндерді зақымдайтын антиденелер немесе Т-клеткалардың колондары пайда болғанда дамиды. Пайда болған аутоиммунды процесс- ұзақ уақыт тіндердің зақымдалуына әкелетін, созылмалы құбылыс. Бұл ең алдымен аутоиммунды реакцияның тіндік антигендермен тұрақты түрде байланысты.

Клеткалар мен тіндердің аутоиммунды зақымдалу механизмі адаптивті иммунитет кезіндегіден айырмашылығы жоқ және спецификалық антиденелер кластарымен Т-клеткалық субпопуляциялардың антигендерге жауап беру қабілетін қосады.

Ревматоидты артрит кезінде CD4 T- қабыну клеткалар белсенді түрде қатысады. Буын антигендеріне сенсibiliзденіп, олар секреттелетін цитокиндердің көмегімен реакция аймағына сіңір тінін зақымдап, буын тұтасып тұрған жердің деструкциясына әкелетін нейтрофильдер мен макрофагтарды жинайды. Ревматоидты артрит комплексті ауру, IgM класына жататын анти- IgG- антиденелерді, аутоантиденелер ретінде қосады. Бұл антиденелер ревматоидты фактор болып саналады.

Чедиак-Хегаси синдромы. Бұл патология аутосомді-рецисивті түрімен тұқым құалайды. Жакында анықталған LYST деп аталған ген себепті екендігі күдіктенуде. Ауру нейтрофилдермен моноциттердің лизосомдарының, НК-клеткаларының везикулаларының аномалиясымен байланысты. Везикулалар қосылып, клетка ішінде үлкен гранулаларды түзейді, бірақ фаголизосома қалыптаспайды. Сондықтан, бұл клеткалар хемотаксистің және киллингтың ақауларымен сипатталады.

Клиникада: рекурентті пиогенді бактериялармен шақырылатын инфекциялар, көз бен терінің жарым-жартылай альбинизмі, қанауға бейімділік, нерв жүйесі жағынан патологиялық көріністер, гепатоспленомегалия, лимфаденопатия, қайтпайтын безгек, панцитопения декомпенсацияланған кезеңде.

Емдеу. Симптоматикалық



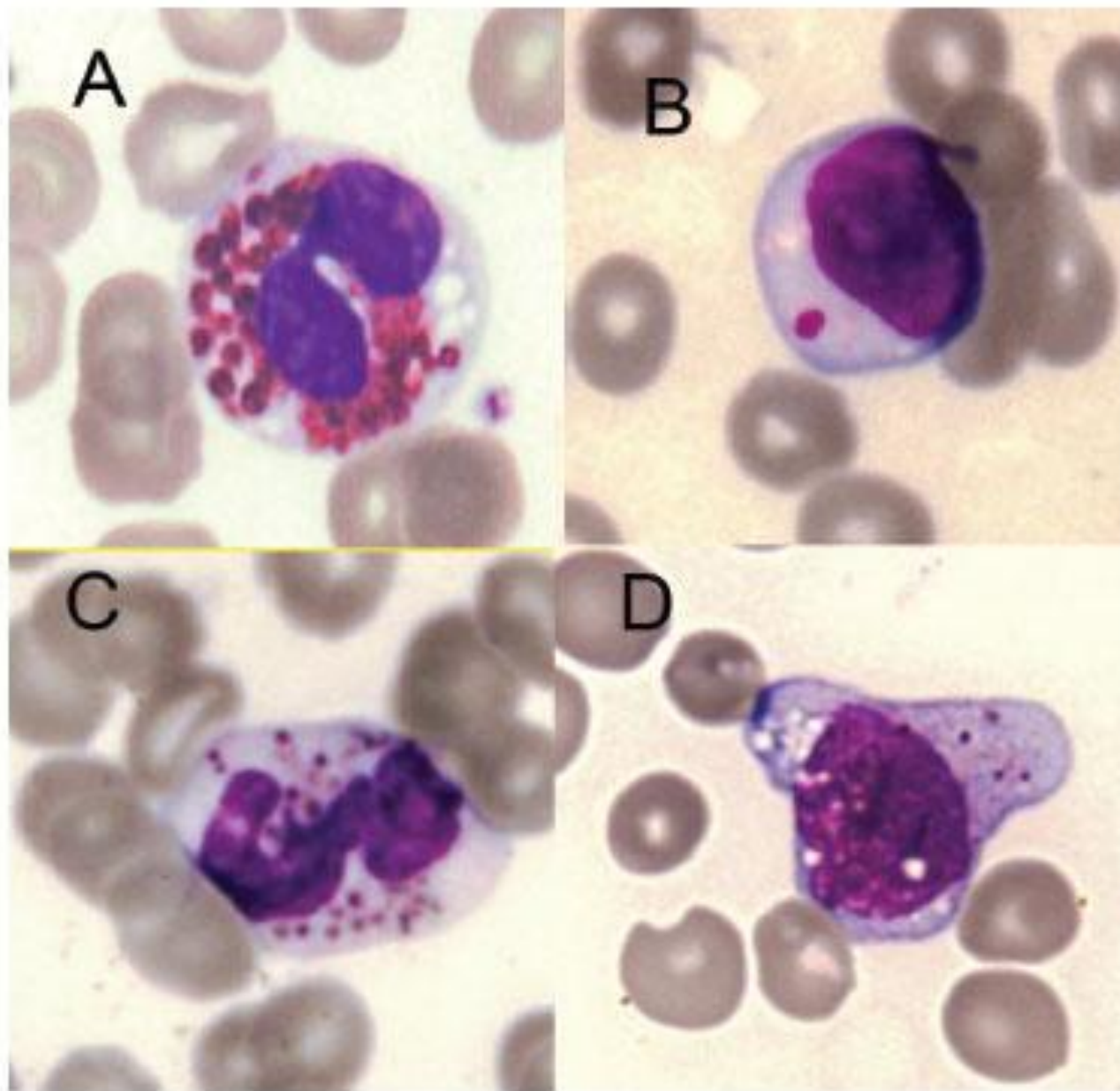


Figure 1 – Chédiak-Higashi Syndrome giant azurophilic granules in peripheral blood. A - Eosinophil; B - Lymphocyte; C - Neutrophil; D - Monocyte

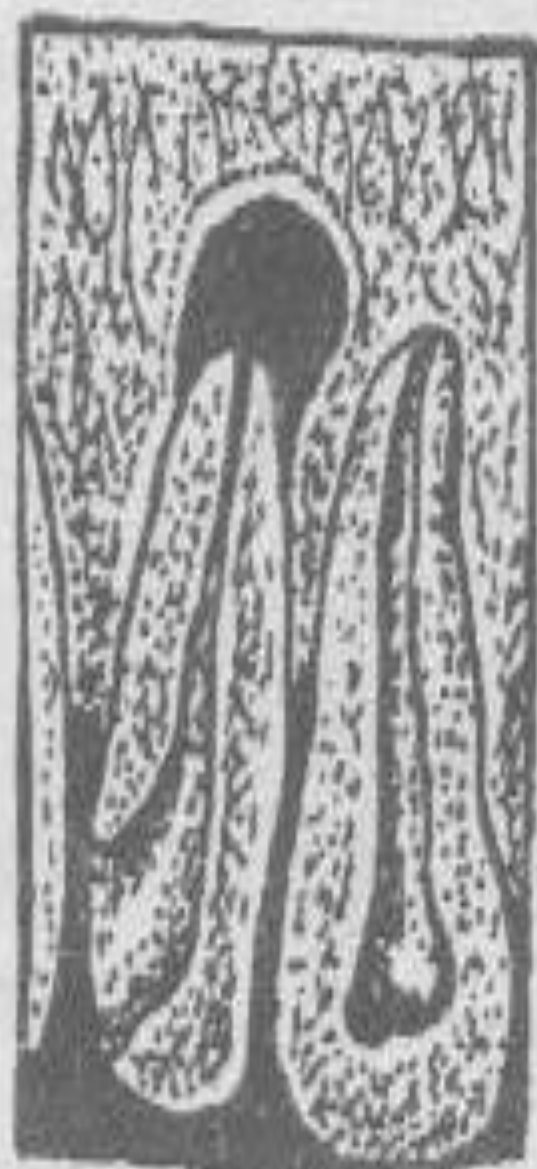
Созылмалы гранулематозды ауру – киллингтың бұзылуымен байланысты. Ауру бала жаста фагоциттердің генетикалық, метаболикалық ақауларының нәтижесінде пайда болады. Фагоциттердің патогенді жұту қабілеті сақталған, бірақ оны, ішінде ыдыратып жоюға мүмкіндігі жоқ. Нәтижесінде фагоциттер, өмірге қабілеті бар инфекциялық микроорганизмдердің қоры болады. Макрофагтар ошақтың аймағына жиналып, патогендерді жұтып, гранулеманы құрайды. Олардың да микроорганизмдерді жоюға қабілеті жоқ.

Клиникада: созылмалы инфекциялар байқалады.

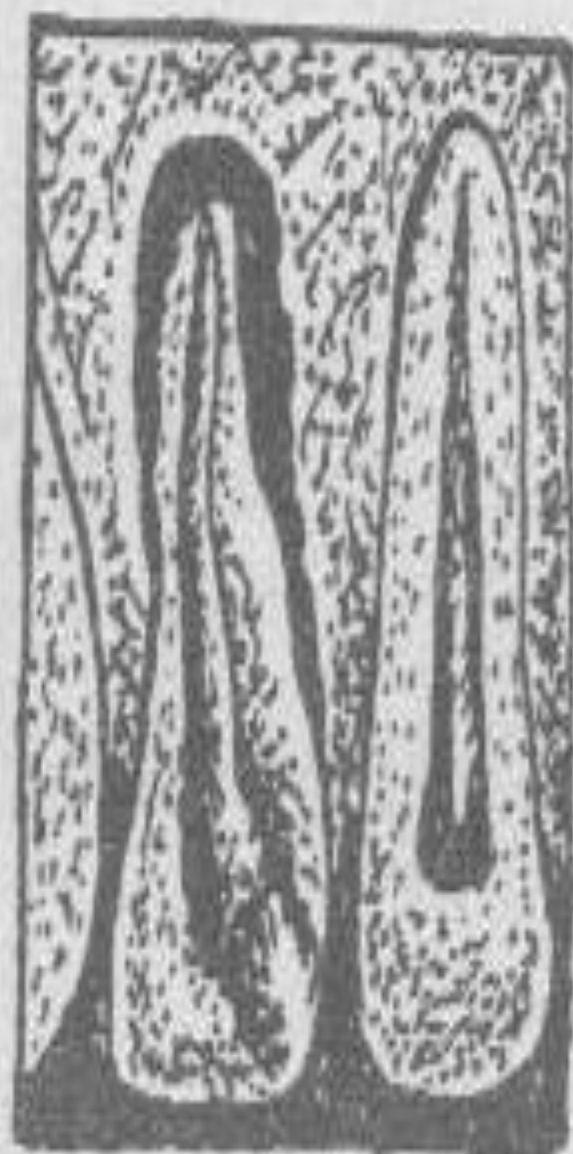
Емдеу: антибиотикотерапия, интерферон-гамма, сирек-сүйек кемігінің трансплатациясы. Нәтижесі фатальды.



a)



b)



c)

Иммун жүйесінің арнайы бөлімінің иммунжетіспеушіліктері.

Иммунитеттің гуморалды жүйесінің жетіспеушілігі.

Агаммаглобулинемия, Брутон ауруы.

Дисиммуноглобулинемии:

А) Жалпы вариабелды гипогаммаглобулинемия Б) IgA-ның селективті дефициті В) IgG мен IgGA-ның жетіспеушілігі гипер IgM-мен қатар Г) IgG-подкластарының дефициті.

Т-клеткалық иммунжетіспеушіліктер

Лимфоцитарлы дисгенезия (синдром Незелофа)

Ди-Джорджи синдромы (тимуспен қалқанша маңайы бездерінің гипоплазиясы)

Комбинирленген иммунжетіспеушіліктер

Ретикулярлы дисгенезия

Лимфоцитоз (БИЖ-тің швейцар түрі)

Жалаңаш лимфоциттер синдромы

Вискотт-Олдрич синдромы

Луи-Барр синдромы

Өзгермелі иммунжетіспеушіліктер

5. Іг-ген бойынша селективті БИЖ-тер. II. Иммуn жүйесінің арнайы емес бөлімінің иммуnжетіспеушіліктері.

Комплемент жүйесінің жетіспеушілігі.

Фагоцитоздың жетіспеушілігі.

Б. Екіншілік иммуnжетіспеушіліктер.

Вирусты инфекциялармен байланысты (сонымен қатар ЖИТС)

Бактериалды инфекциялармен байланысты

Протозойлы және құрт ауруларымен байланысты

Тамақтанудың бұзылуымен

Химиопрепараттармен иммунодепрессанттардың әсерімен

Радиация және иммунотоксиндер әсеріне байланысты

Ұзақ стресстің әсерімен

Зат алмасу патологиясымен (қантты диабет, микроэлементтер жетіспеушілігімен және т.б.)

Екіншілік иммунжетіспеушіліктер, фенотип деңгейінде қоршаған ортаның әсерінен қалыптасады. Е.С.Белозеровтың ЕИЖ-дің жіктелуі. Пайда болу уақытына байланысты: антенаталды, перенаталды, постнаталды. Этиология бойынша: бактериалды, инфекциялы, вирусты, қарапайымдармен құрт инвазиялар, тамақтанудың бұзылыстары, хирургиялық операциялармен анестезиялар, белокты жоғалтуы, зат алмасу аурулары, қатерлі ісіктер, күйіктер, стресстер, жас шамасы, ионизирлеуші радиация, дәрілік заттарды қабылдау (антибиотиктер, кортикостероидтар, цитостатиктер).
Формасы бойынша: А) ЕИЖ-тің компенсацияланған формасы инфекцияларға жоғары қабылдағыштықпен байқалады, жиі ОРВИ, пневмониялар, пиодермиялар түрінде. Бала шақтағы инфекцияларға да жоғары сезімталдық байқалады. Б) ЕИЖ-тің субкомпенсацияланған формасы инфекциялық процестердің созылмалауына бейімділікпен байқалады. В) ЕИЖ-тің декомпенсацияланған формасы шартты-патогенді флорамен индуцирленген генерализацияланған инфекциялардың пайда болуымен, қатерлі ісіктермен көрінеді. Декомпенсацияланған ЕИЖ-тің көрнекті мысалы ретінде, ЖИТС болып табылады. Иммунжетіспеушіліктер клиникалық түрде 4 негізгі синдроммен көрінеді: инфекциялық, аллергиялық, аутоиммунды және иммунопролиферативті.

Әдебиеттер:

1. Р.М. Петров. Иммунология, 1985
2. Р.М. Хаитов. Иммунология, Москва, 2003
3. В.Г. Галактиенков. Иммунология. Москва, 1998
4. Перин. Иммунология, методы исследования, М., 1989
5. Д.К. Новиков. клиническая иммунология. Высшая школа, 2005
6. Г.Т. Калиакбаров, С.В. Кожанова, А.А. Шортанбаева, Г.Т. Балпанова. гуморалды иммунитет жүйесі. (оқу-құралы). Алматы, 2002
7. С.В. Кожанова, А.А. Шортанбаев, Б.Б. Бижигитова. Комплемент жүйесі мен макрофагтардың иммунды жауаптағы қызметі (оқу-құралы). Алматы, 2003 (оқу-құралы)
8. Г.Т. Калиакбаров, С.В. Кожанова, А.А. Шортанбаева, Б.Б. Бижигитова. клеткалық иммунитет жүйесі (оқу-құралы). Алматы, 2002
9. А.А. Шортанбаева, Г.Т. Балпанова. трансплантациялық иммунитет (оқу-құралы) . Алматы, 2002
10. Г.Т. Калиакбаров, С.В. Кожанова, А.А. Шортанбаева, Г.Т. Балпанова. Ісіке қарсы қарсы иммунитет (оқу-құралы). Алматы, 2002
11. С.В. Кожанова, А.А. Шортанбаева, Б.Б. Бижигитова. вакциналар және вакциналық алдын алу (оқу-құралы). Алматы, 2004