



Ukrainian Journal of Nephrology and Dialysis

Scientific and Practical, Medical Journal

Founders:

- State Institution «Institute of Nephrology NAMS of Ukraine»
- National Kidney Foundation of Ukraine

ISSN 2304-0238;
eISSN 2616-7352

Journal homepage: <https://ukrjnd.com.ua>

Research Article

V. Driianska¹, O. Petrina^{1,2}, M. Velychko¹, F. Haisenyuk³,
G. Drannik²

doi: 10.31450/ukrjnd.4(60).2018.02

Peculiarities of phenotypes of patients with pyelo- and glomerulonephritis by HLA distribution analysis

¹SI “Institute of Nephrology NAMS of Ukraine”

²SI “Institute of Urology NAMS of Ukraine”

³Shupyk National Medical Academy of Postgraduate Education

Citation:

Driianska V, Petrina O, Velychko M, Haisenyuk F, Drannik G. Peculiarities of phenotypes of patients with pyelo- and glomerulonephritis by HLA distribution analysis. Ukr J Nephrol Dial. 2018;4(60):11-18. doi: 10.31450/ukrjnd.4(60).2018.02

Abstract. Studies devoted to the role of human leucocyte antigens (HLA) in pathogenesis of chronic kidney disease (CKD) have demonstrated the associative links of the HLA antigens, which stipulate the relative and attributive risks of some autoimmune diseases, with immune disorder and a high production of pro-inflammatory cytokines.

The aim of our study was to determine the peculiarities of phenotypes of CKD patients according to the distribution of HLA-A, B and DR antigens and to conduct their comparative analysis in patients with pyelonephritis (PN) and glomerulonephritis (GN).

Methods: The distribution of HLA-A, B, DR antigens in 384 CKD patients (120 with PN and 264 with GN) was analyzed. HLA antigens were defined using a standard microlymphocytotoxic test on the Terasakirs planchette with special panels of anti-HLA serums (20 antigens of locus A, 31 – B and 9 – DR). The control group consisted of 350 healthy donors.

The HLA antigen frequencies in normal and diseased subjects were compared taking each antigen separately, using χ^2 test. The etiologic fraction (attributive risk $\sigma > 0,1$) was counted using the formula: $\sigma = x - y/1 - y$, where x is frequency of antigen in patients and y is frequency in healthy. The σ reading was considered reliable when it exceeded 0.1.

Results. The causal role ($\sigma > 0,1$) was determined for A10, A11; B14, B16 for PN; antigens-protectors - A2, B21, B35, B40.

For CGN, NS the relative risk is high ($RR > 2$) at the presence of HLA-A23, A24, A28; B8, B38, B41, B44; DR1, DR4, DRw52 in phenotype, the causal role in etiopathology ($\sigma > 0,1$) is indicated for A24, A28; B8; DR1, DR4, DRw52; the disease protectors are B12 and B16.

Conclusion. Conclusion. The features of the HLA-phenotype of patients with pyelo- and glomerulonephritis were shown. It allowed to establish the interconnectedness of the antigens of the histocompatibility complex with the risk of kidney diseases developing, which could help to personificate of the treatment and predicte of the course of the disease.

Key words: HLA-phenotype, pyelonephritis, glomerulonephritis, nephrotic syndrome, causal role, antigen-protector.

Conflict of interest statement: all the authors declared no competing interests.

© V. Driianska, O. Petrina, M. Velychko, F. Haisenyuk, G. Drannik, 2018

Correspondence should be addressed to Victoria Driianska: victoriadriianskaya@gmail.com

Article history:

Received 03 October 2018

Received in revised form
20 October 2018

Accepted 19 November 2018



© Дріянська В.Є., Петрина О.П., Величко М.Б., Гайсенюк Ф.З., Драннік Г.М., 2018

УДК 616.61-008.6-036.12-097

В.Є. Дріянська¹, О.П. Петрина^{1,2}, М.Б. Величко¹, Ф.З. Гайсенюк³, Г.М. Драннік²

Особливості фенотипів пацієнтів з пієло- та гломерулонефритом за аналізом розподілу HLA

¹ДУ «Інститут нефрології НАМН України»

²ДУ «Інститут урології НАМН України»

³НМАПО ім. Шупика МОЗ України

Резюме. Викликає великий інтерес вивчення ролі лейкоцитарних антигенів людини – HLA – в патогенезі хвороб. Нирки вразливі до пошкодження через розвиток імунної відповіді з потенціальним втручанням багатьох ланок в запальний процес. Показані асоціативні зв'язки HLA, що обумовлюють відносні та атрибутивні ризики, з деякими аутоімунними захворюваннями, імунними порушеннями з високою продукцією прозапальних цитокінів, що підтверджує важливу роль антигенів гістосумісності в імуногенезі.

Мета роботи – визначити особливості фенотипів нефрологічних пацієнтів за даними розподілу HLA-A, B і DR антигенів та провести їх порівняльний аналіз у хворих на пієлонефрит (ПН) та гломерулонефрит (ГН).

Матеріали та методи дослідження. Аналізували розподіл HLA-A, B, DR антигенів у 384 хворих на хворобу нирок – 120 з них з ГПН та 264 – гломерулонефритом з нефротичним синдромом. HLA визначали за допомогою стандартного мікролімфоцитотоксичного тесту на планистах Тerasaki з застосуванням спеціальної панелі анти-HLA сироваток (20 антигенів локусу A, 31 – B і 9 – DR). Група контролю складала 350 здорових осіб, студентів м. Києва. Достовірність різниці частоти визначення HLA-антигенів, що порівнювалися, оцінювали за допомогою критерію χ^2 -квадрат для таблиць 2x2. Етіологічну фракцію (атрибутивний ризик, σ) підраховували за формулою: $\sigma = x - y/I - y$, де x – частота антигену у хворих, а y – частота у здорових. Достовірним вважали показник σ більший 0,1

Результати. З розвитком ПН асоційовані антигени A10, A11, B14, B16 і B17, етіологічну роль з них грають A10, A11, B14, B16; протектори – A2, B21, B35, B40.

Для ХГН, НС відносний ризик високий ($RR > 2$) при наявності HLA HLA-A23, A24, A28; B8, B38, B41, B44; DR1, DR4, DRw52, причинна роль ($\sigma > 0,1$) показана для A24, A28, B8, DR1, DR4, DRw52; протектори захворювання – B12 та B16.

Заключення. Показані особливості HLA-фенотипу хворих на пієло- та гломерулонефрит, що дозволило встановити взаємозв'язок антигенів комплексу гістосумісності з ризиком розвитку певних захворювань нирок у пацієнтів, що дозволить персоналізувати лікування та прогнозувати перебіг захворювання.

Ключові слова: HLA-фенотип, пієлонефрит, гломерулонефрит, нефротичний синдром, причинна роль, антиген-протектор.

Вступ. Американський біолог, лауреат Нобелівської премії по фізіології і медицині 1962 року за відкриття структури ДНК Джеймс Дьюї Уотсон казав «Раніше вважали, що доля людини записана на зірках. Зараз ми знаємо, що вона записана в його генах». Генетичне тестування – важлива складова медицини майбутнього, яка буде «медициною 4П» – персоналізованою, передбачуваною, превентивною і партисипативною [1].

Саме тому дослідження ролі головного комплексу гістосумісності (ГКГ) або Major Histocompatibility Complex (МНС) важливі як для фундаментальної, так і прикладної медицини. Роль

молекул МНС надзвичайно важлива, оскільки їх набір для кожної людини є абсолютно специфічним, що зумовлює її індивідуальність.

МНС – це група генів, що знаходиться на короткому плечі 6-ї хромосоми в регіоні 4-Мб, яка складається з трьох класів – I, II, III і продуктами яких є експресія на мембранах клітин антигенів головного комплексу гістосумісності – HLA (human leukocyte antigen), які приймають участь в регуляції імунної відповіді організму, в підтримці імунного гомеостазу і деяких метаболічних функцій [2, 3].

Деякі дослідники називають антигени ГКГ – «імунним паспортом, групою білої крові», вони забезпечують функціональну взаємодію практично всіх імунокомпетентних клітин. Антигени системи HLA, набір яких забезпечує унікальність клітин індивідуума, дозволяє організму розпізнавати чужерідні антигени і усувати їх [2, 4].

G. Dausset ще в 1957 р. відкрив, що набір HLA-антигенів у людини є генетично детермінованим, і кожен ген із цього комплексу має своє представ-

Дріянська Вікторія Євгенівна
victoriadriyanskaya@gmail.com

ництво у вигляді антигену гістосумісності, експресованого на мембрані клітини [5]. Індивідуальний набір і властивості цих молекул багато в чому визначають силу імунної відповіді конкретної людини на конкретний антиген [6, 7].

Пошук генетичних основ схильності до захворювань дозволив розкрити деякі механізми, які пояснюють зв'язок системи генів МНС з захворюваннями і обумовив розвиток такого напрямку як «HLA і хвороби», який дозволив установити кореляцію між певними генами комплексу гістосумісності і схильністю до розвитку деяких захворювань у людини, що дозволило розробити нові методи профілактики і лікування багатьох захворювань [7-11].

Найбільш важливими в класі I МНС є локуси А, В та С, так звані «класичні», які кодуєть традиційні трансплантаційні антигени і є високополіморфними. Насьогодні виявлено 60 специфічностей в локусі А, 136 в локусі В і 38 – в локусі С [2, 12]. Молекули класу II МНС (HLA DP, DQ та DR) знайдено тільки на поверхнях антиген-презентуючих імунних клітин (В-лімфоцитів, макрофагів, дендритних клітин, клітин Лангерганса) [6, 13].

Схильність до захворювання може бути зв'язана з комбінацією різних HLA молекул, які експресуються в різних локусах (класу I і /або класу II), а також, частково, з комбінацією не-HLA генів. Взаємозв'язок системи HLA з захворюваннями базується як на генетичній детермінованості (зчепленості), так і на генетичній асоціації. В першому випадку «патологічний» ген має істинне зчеплення з HLA комплексом, тобто локалізується в тій самій хромосомі. Проте, найчастіше зв'язок HLA і захворювань проявляється в формі асоціацій, котрі мають різну ступінь виявленості. В цьому випадку говорять лише про схильність до патології; один ген може мати досить сильний зв'язок з одним захворюванням і слабкий з іншим [1, 4, 7].

Для статистичної оцінки зв'язку HLA-антигенів і захворювань використовують показник відносного ризику захворювання RR, який дозволяє визначити ступінь ризику розвитку захворювання у носіїв антигену HLA в порівнянні з індивідами, що не несуть даний антиген. Аналіз наявних даних свідчить про те, що переважна більшість HLA-асоційованих хвороб є в тій чи іншій мірі імуннопатії, при яких проявляється аутоімунний або імунodefіцитний компонент.

Дослідники вказують на ряд механізмів, за допомогою яких гени, які контролюють імунну відповідь, здатні впливати на схильність або стійкість до захворювання, в тому числі хвороб нирок, за участю як аутоімунних, так і імунodefіцитних причин [14, 15]. Наприклад, надто слаба реакція на бактеріальний антиген у нирці з незадовільною його елімінацією сприяє виникненню пієлонефриту.

Відомо, що стійкість організму щодо впливу шкідливих факторів та ймовірність виникнення

хвороби здебільшого визначається станом фізіологічних систем неспецифічної резистентності, механізми реалізації якої включають різні рівні структурної організації: молекулярний, клітинний, організмний та на рівні організму в цілому. Біологічний характер реакцій неспецифічної резистентності пов'язаний з мобілізацією функціональних резервів організму у відповідь на дію шкідливих патологічних факторів, які різняться у хворих з інфекціями сечової системи залежно від характеру збудника та топіки процесу. Найбільш частою мікробіологічною причиною виникнення пієлонефриту (ПН) вважають *E.coli* – приблизно 80-85% серед усіх збудників, 12 % випадків етіологічним фактором може бути *Staph. saprophyticus*, інші ентеробактерії і ентерококи складають лише 5% [16].

При наявності бактеріального збудника як етіологічного агента ПН моноцити/макрофаги являються антигенпрезентуючими клітинами, що забезпечують початок імунної відповіді організму. Т-клітини впізнають чужерідні антигени, в тому числі бактеріальні, тільки в сполученні зі своїми власними HLA-антигенами, і сила імунної відповіді може залежати від рівню експресії цих антигенів [13].

До цього часу недостатньо вивчені питання порушення фагоцитозу, ролі субпопуляцій Т-лімфоцитів, цитокинової ланки, а також особливостей та алельного поліморфізму генів HLA-системи, які через систему розпізнавання та імунної відповіді впливають на формування, перебіг, прогноз інфекційного запального процесу в нирках.

Іншою складною для діагностики, лікування та запобігання порушень функції нирок патологією є гломерулонефрит, імунно-запальне пошкодження клубочків з або без втягнення тубулоінтерстиціального апарату. Патогенез гломерулонефриту включає різні реакції клітинної і гуморальної ланок імунітету на чужі та свої антигени і закінчується утворенням цитотоксичних лімфоцитів, імунних комплексів, аутоантитіл [16-18].

На цей час не викликає сумніву, що основою розвитку більшості форм хронічного гломерулонефриту (ХГН) може бути дисфункція Т-лімфоцитів [19, 20]. За сучасною теорією, білки системи HLA являються маркерами ідентичності клітин, з якими Т-лімфоцити взаємодіють через свої рецептори. При цьому білки HLA-системи 2 класу зв'язуються з Т-хелперами за допомогою специфічного корецептора CD4, а білки 1 класу системи HLA з Т-супресорами за допомогою корецептора CD8 [13].

Наші дослідження асоціативних зв'язків HLA з захворюваннями нирок в українській популяції тривають більше 35 років [21].

Мета роботи: визначити особливості фенотипів нефрологічних пацієнтів за даними розподілу HLA-A, B і DR антигенів та провести їх порівняльний аналіз у хворих на пієло- та гломерулонефрит.

Матеріали і методи. Визначено HLA-фенотип 384 нефрологічних хворих, 120 з яких – на гострий ПН та 264 – на хронічний гломерулонефрит з нефротичним синдромом (ХГН, НС) (в зв'язку з проблемами своєчасної діагностики гострого гломерулонефриту підтверджений клініко-лабораторними методами діагноз був достовірним на етапі хронічного перебігу ГН). Контрольними групами були здорові донори – для ПН це 120 осіб (К1 – дані, отримані до 1998 року), для ГН – 350 осіб (К2 – дані, отримані до та після 1998 року).

HLA-фенотип хворих визначали за методом стандартного лімфо-цитотоксичного тесту на планшетах Терасакі з застосуванням спеціальної панелі анти- HLA сироваток (20 антигенів локусу А, 31 – В і 9 – DR).

Достовірність різниці у частоті визначення HLA-антигенів, що порівнювалися, оцінювали за допомогою критерію χ^2 -квадрат для таблиць 2x2. Величину відносного ризику захворювання (RR) визначали за коефіцієнтом:

$RR = ab/vg$, де а – кількість хворих, позитивних за даним антигеном, б – кількість осіб у контролі, негативних за даним антигеном, в – кількість хворих, негативних за даним антигеном, г – кількість осіб у контролі, позитивних за даним антигеном. При цьому значимими вважали показники $RR > 2,0$ [6].

Етіологічну фракцію (атрибутивний ризик, σ) підраховували за формулою: $\sigma = x - y/1 - y$, де х – частота антигену у хворих, а у – частота у здорових. Даний показник дає можливість об'єктивно оцінити причинну роль у етіопатогенезі захворювання одного з декількох антигенів-провокаторів, для яких RR складав $> 2,0$. Достовірним вважали показник $\sigma \geq 0,1$. Якщо $RR \leq 0,5$, асоціацію розцінювали як достовірно негативну [6].

Крім аналізу різниці між частотою носіїв антигену в групі пацієнтів і в групі контролю та її статистичної значимості, яка дозволяє охарактеризувати силу асоціації між антигеном і хворобою, тобто ризик розвитку захворювання у носіїв антигену в порівнянні з тими, які даний антиген не несуть (критерій відносного ризику RR) і етіологічної фракції – σ , провели порівняння долі для двох груп, використовуючи кутове перетворення Фішера (з урахуванням поправки Йейтса). За методом Фішера рахували лише ті показники, де $RR > 2$ один з показників був менше 10 (різниця достовірна якщо $p < 0,05$).

Результати. Аналіз локусу А HLA-фенотипу хворих на ПН продемонстрував достовірне підвищення частоти А10 майже в 2 рази (25,0 проти 13,5%) та А11 (35,4 проти 11,4% у здорових) ($p < 0,05$) (табл. 1). З захворюванням на ХГН, НС асоційовані інші антигени – HLA-A23, A24, A28 (табл. 1).

Таблиця 1

Частота визначення HLA-A антигенів та критерій відносного ризику (RR) у хворих на ПН та ГН в порівнянні з контрольними групами здорових донорів (К1 та К2)

| Антигени | HLA-A | | | | | RR |
|----------|-------------------|--------|-----|-------------------|--------|----------------|
| | Частота в групі % | | RR | Частота в групі % | | |
| | К1 | ПН | | К2 | ХГН | |
| A1 | 35,7 | 27,0 | 0,6 | 28 | 25,8 | 0,9 |
| A2 | 56,0 | 20,8* | 0,2 | 49,4 | 47,7 | 0,9 |
| A3 | 12,8 | 12,5 | 0,9 | 17,1 | 12,5 | 0,7 |
| A9 | 24,2 | 30,5 | 2,0 | 20,0 | 11,4* | 0,5 P=0,005 |
| A10 | 13,5 | 25,0*^ | 2,1 | 17,1 | 14,0 | 0,8 |
| A11 | 11,4 | 35,4*^ | 4,0 | 16,3 | 21,8 | 1,4 P=0,150 |
| A19 | 6,4 | 6,2 | 0,9 | 4,8 | 4,2 | 0,9 |
| A23 | 2,1 | 0 | - | 2,3 | 7,6* | 3,5 P=0,004 |
| A24 | 8,5 | 0 | - | 6,3 | 13,3*^ | 2,3 P=0,005 |
| A25 | 9,2 | 6,2 | 0,7 | 9,1 | 7,9 | 0,9 |
| A26 | 7,8 | 6,2 | 0,7 | 6,3 | 5,3 | 0,8 |
| A28 | 7,1 | 4,1 | 0,6 | 8,0 | 15,1*^ | 2,1 P=0,009 |
| A29 | 7,1 | 4,1 | 0,6 | 0,3 | 2,3* | 7,7 P=0,05 |

*- різниця з контролем достовірна, ^ – етіологічна фракція

У разі ПН відмічено достовірне зменшення частоти визначення в фенотипі хворих антигену А2 (20,8%) при порівнянні з групою здорових донорів, в якій частота цього антигену складала 56% ($p < 0,05$) (див. табл. 1).

За аналізом локусу В, нами показано достовірне підвищення частоти зустрічаємості у фенотипі пацієнтів з ПН антигенів В14 та В16 – 16,6% та 14,4% у порівнянні з 5% у здорових; а з ХГН – В8, 38, 44 (табл. 2).

Таблиця 2

Частота зустрічаємості HLA-A антигенів та критерій відносного ризику (RR) у хворих на ПН та ГН в порівнянні з контрольними групами здорових донорів (К1 та К2)

| Антигени | HLA-B | | | | | |
|----------|-------------------|--------|-----|-------------------|--------|---------------------|
| | Частота в групі % | | | Частота в групі % | | |
| | К1 | ПН | RR | К2 | ГН | RR |
| B5 | 15,0 | 23,0 | 1,8 | 16,0 | 12,5 | 0,7 |
| B 7 | 22,8 | 33,0 | 1,7 | 20,9 | 21,6 | 1,1 |
| B 8 | 10,7 | 8,3 | 0,5 | 13,4 | 28,0*^ | 2,5 $p < 0,001$ |
| B 12 | 20,0 | 14,5 | 0,7 | 20,9 | 9,1 | 0,4 $p < 0,001$ |
| B 13 | 14,2 | 14,5 | 1,0 | 17,4 | 17,0 | 0,9 |
| B 14 | 5,0 | 16,6*^ | 3,8 | 7,1 | 12,5 | 1,9 $p = 0,165$ |
| B 16 | 5,0 | 14,5*^ | 3,2 | 9,4 | 2,3* | 0,2 $p < 0,001$ |
| B 17 | 13,5 | 25,0* | 2,1 | 14,3 | 7,9 | 0,5 |
| B18 | 5,0 | 8,3 | 1,7 | 8,3 | 3,0* | 0,3 $p = 0,018$ |
| B 21 | 6,4 | 2,0* | 0,3 | 5,7 | 6,8 | 1,2 |
| B 22 | 2,1 | 2,0 | 0,9 | 5,1 | 5,7 | 1,1 |
| B 27 | 10 | 6,2 | 0,6 | 8,3 | 12,1 | 1,5 |
| B 35 | 22,0 | 12,5* | 0,5 | 17,1 | 17,8 | 1,1 |
| B 38 | | | | 0,9 | 4,9* | 5,9 $p = 0,004$ |
| B 40 | 12,1 | 6,2* | 0,5 | 10,3 | 7,6 | 0,7 |
| B41 | | | | 0,9 | 4,5 | 5,5 $p = 0,007$ |
| B 44 | | | | 0,3 | 6,8 | 24,3 $p < 0,001$ |

*- різниця с контролем достовірна, ^ – етіологічна фракція

Достовірно менша частота зустрічаємості при ПН антигенів HLA-B21, B35 та B40 ($p \leq 0,05$), а у пацієнтів з ХГН – В12 та В16 (див. табл. 2).

Таким чином, антигени-провокатори розвитку ПН як інфекційного запалення нирок – А10, А11, В14, В16 та В17, протектори – А2, В21, В35, В40, а антигени А23 та А24 не зустрічались в групі обстежених хворих взагалі.

Для ГН такими, що несуть ризик захворювання та хронічного перебігу, є зовсім інші антигени – А23, А24, А28, А29, В8, 38, 41, 44, так само як і є іншими антигени-протектори захворювання – А9, В12 та В16 (див. табл. 1-2). Частота HLA-A9 в фенотипі хворих на ХГН, НС достовірно менша, ніж

у здорових ($p = 0,005$), можливо, за рахунок кращої виявляємості його окремих складових (А23 і А24) (див. табл. 1), що обумовлювали етіологічну фракцію ГН.

За антигенами II класу не виявлено достовірної різниці частоти у хворих на ПН, тоді як у пацієнтів з ХГН, НС показаний асоціативний зв'язок і етіологічну роль антигенів DR 1, DR 4, DR w52 (табл. 3).

Таблиця 3

Частота розподілу HLA-DR антигенів у хворих на ХГН, НС, які обумовлюють відносний та атрибутивний ризик розвитку захворювання

| HLA-DR | п-АГ контроль (N=111) | п-АГ хворі (N=30) | Частота АГ у здорових | Частота АГ у хворих | RR / p | σ |
|--------|-----------------------|-------------------|-----------------------|---------------------|----------------|------|
| DR1 | 21 | 10 | 18,9 | 33,3 | 2,14 | 0,18 |
| DR4 | 6 | 8 | 5,4 | 26,7 | 6,36 / p=0,025 | 0,23 |
| DRw52 | 6 | 5 | 5,4 | 16,7 | 4,04 / p=0,05 | 0,12 |

Цікаво, що антиген В16 є провокатором ПН, але протектором ГН, а відносний ризик ГН обумовлюють антигени А23, А24, які не виявлялись у жодного обстеженого хворого на пієлонефрит

(табл. 4), що свідчить не тільки про різний імуногенез цих хвороб нирок, але й про різні генетичні механізми підвищеної схильності до пієло- та гломерулонефриту.

Таблиця 4

ОСОБЛИВОСТІ HLA У НЕФРОЛОГІЧНИХ ХВОРИХ

| | |
|---|---|
| Аг-провокатори ПН (120): А10, А11; В14, В16, В17 | Аг-провокатори ГН (264): А23, А24, А28, А29; В8, 38, 41, 44 |
| Аг-протектори ПН : А2, В21, В35, В40; А23 та А24 не виявлені у жодного хворого на ПН | Аг-протектори ГН : В12, В16 |

Обговорення. Проведений аналіз дозволяє вважати, що ступінь відносного ризику захворювання на ПН високий за наявності в фенотипі наступних антигенів системи HLA: А10, А11, В14, В16 та 17. Предикторами розвитку ХГН, НС є наявність в фенотипі А23, А24, А28, А29, В8, В38, В41, В44, DR1, DR4, DRw52, з яких атрибутивний ризик обумовлюють А24, В8, DR1, DR4, DRw52. Ризик захворювання на ПН невисокий у осіб, що мають у фенотипі антигени А2, В21, В35, В40; а на ХГН, НС – у носіїв В12 і В16.

На цей час при різних патологічних станах виявлені особливості зв'язку імунних показників з генетичними маркерами: аутоімунні захворювання пов'язані з пригніченням субпопуляції неспецифічних Т-супресорів за наявності у фенотипі пацієнтів антигенів HLA-В8 і DR3, наприклад, тяжкий перебіг системного червоного вовчачка з ураженням нирок позитивно корелює з антигеном HLA-В8 [22]. Корелюють з нашими даними описані іншими авторами асоціації HLA В8 з мембранозним ГН (53 проти 25%, RR=3,3) та ГН з мінімальними змінами (71 проти 25%, RR=7,4), HLA В44 з мезангіокапілярним ГН (56 проти 29%, RR=3,2) [23].

Антиген В8, який, за нашими даними, відноситься до етіологічної фракції ХГН, НС, є ще й імуногенетичним маркером ризику хронічного

гепатиту і цирозу з розвитком аутоімунних уражень печінки, а швидкопрогресуючий їх перебіг пов'язаний ще з і В35, який асоціює з сильним типом імунної відповіді, а у наших хворих з достовірно меншою частотою визначався у хворих на ПН [24].

HLA-В8 також достовірно асоціює з іншими патологіями аутоімунного генезу – цукровим діабетом 1 типу, дерматитом, гіпертиреозом, хворобою Адісона, міастенією гравіс [8, 25].

Цікаво, що сприйнятливості до менінгококової інфекції асоційована з HLA-В16, а тяжка форма цієї патології – з В12, і обидва антигени є протекторами ХГН, НС у наших пацієнтів. При цьому, з визначеним нами антигеном абсолютного ризику цієї хвороби нирок HLA-В8 асоційована резистентність до менингококу [26].

Описані зв'язки можна пояснювати тим, що антиген В8 обумовлює підвищену готовність до утворення імунних комплексів антиген–антитіло, недостатню функціональну активність макрофагів по відношенню до їх елімінації, а також певну чутливість до нефритогенних штамів стрептококів, що може сприяти розвитку ГН [7, 27].

Наші дослідження показали достовірне підвищення сироваткових рівнів прозапального моноцитарного хемотаксичного протеїну (MCP-1) у

хворих на ХГН, НС з наявністю HLA-B8 [28], що може бути однією з причин описаних вище особливостей його зв'язків з різними патологіями.

Встановлені асоціації між найбільш поширеними захворюваннями нирок (ПН та ГН) і HLA дозволяють виявляти групи підвищеного ризику та використовувати для превентивних терапевтичних заходів, персоналізованої терапії у разі розвитку захворювань, а також прогнозування їх перебігу.

Висновки. За аналізом фенотипів 384 нефрологічних пацієнтів української популяції визначені:

- 1) антигени-провокатори (A10, A11, B14, B16, B17) та протектори (A2, B21, B35, B40) ПН;
- 2) антигени-провокатори (A23, A24, A28, A29, B8, B38, B41, B44, DR1, DR4, DRw52) та протектори (B12 та B16) ХГН, НС;
- 3) антиген B16 є провокатором ПН, але протектором ГН, а відносний ризик гломерулонеф-

риту обумовлюють антигени A23, A24, які не виявлялись у жодного обстеженого хворого на пієлонефрит, що свідчить про різні генетичні механізми підвищеної схильності до мікробно-запальних (ПН) та імуно-запальних (ГН) патологій нирок.

Конфлікт інтересів: автори заявляють про відсутність конфлікту інтересів.

Інформація про внесок кожного учасника:

В.Є. Дріанська – аналіз фенотипів пацієнтів та написання статті;

О.П. Петрина – типування лімфоцитів хворих на ПН та ХГН, НС;

М.Б. Величко – план обстеження хворих, їх лікування, аналіз клінічних даних;

Ф.З. Гайсенюк – аналіз фенотипів хворих на пієлонефрит;

Г.М. Драннік – ідея та дизайн імунологічного дослідження.

Література (References):

1. Genetic passport – the basis of individual and predictive medicine / ed. V.S. Baranov. SPb.: publishing house N-L. 2009; 528 p. [In Russian]. Available from: <http://www.booksmed.com/mikrobiologiya/2987-geneticheskij-pasport-osnova-individualnoy-i-prediktivnoy-mediciny-baranov>.
2. Dmitrieva NG, Jakovchik ON, Vatazin AV, Zul'karnaev AB., Fedulkina VA. Histocompatibility system in renal transplantation / Almanac of Clinical Medicine. 2014; 83 (31): 83-87. [In Russian]. doi: 10.18786/2072-0505-2014-31-83-87.
3. Erlich H. HLA DNA typing: past, present, and future. Tissue Antigens. 2012. 80 (1): 1-11. doi: 10.1111/j.1399-0039.2012.01881.x.
4. Alekseev LP., Khaitova NM., Yazdovski V. HLA-associated predisposition to diseases and some mechanisms for its implementation. Bulletin of the USSR Academy of Medical Sciences. 1998; № 5: 30 – 37. [In Russian].
5. Dausset J. Etat actuel de l'immunologie des leucocytes. doi: 10.1111/j.1423-0410.1957.tb03697.x
6. Zaretskaya Yu.M. Clinical immunogenetics. M.: Medicine: 1983. 208c [In Russian]. Available from: <http://genetiku.ru/books/item/f00/s00/z0000022/st000.shtml>
7. Shabalov NP. Diseases associated with HLA antigens. [In Russian]
8. Gavrilenko T., Minchenko G., Pidhaina O., Rigkova N. Modern substantiation of the participation of immunopathological reactions and genetic predisposition to their development in patients with coronary heart disease. Immunology and allergology. 2011; № 1: 93-94. [In Ukrainian].
9. Gavriulyuk A.M. The role of HLA-antigens in breach of reproductive function of a woman. Medical aspects of women's health. 2010. №2 (29): 42-9. [In Ukrainian]. Available from: <https://mazg.com.ua/ua-issue-article-316>.
10. Tsabolova Z., Sokolova Yu., Sizyakina L. RASpredeleniye HLA 1 klassa u bol'nykh ndemicheskim zobom. Cytokines and Inflammation. 2011; 10 (1): 6-8. [In Russian]. Available from: <http://www.cytokines.ru/2011/1/Art2.php>.
11. Shestakov AE. Study of the association of a number of candidate genes with chronic glomerulonephritis. [dissertation]. PhD: Moscow; 2006. 95p. [In Russian]. Available from: <http://www.dissertat.com/content/issledovanie-assotsiatsii-ryadagenov-kandidatov-s-khronicheskim-glomerulonefritom>.
12. Marsh S.G., Albert E.D., Bodmer W.F., Bontrop R.E., Dupont B., Erlich H.A., Fernandez-Viña M., Geraghty D.E., Holdsworth R., Hurley C.K., Lau M., Lee K.W., Mach B., Maiers M., Mayr W.R., Müller C.R., Parham P., Petersdorf E.W., Sasazuki T., Strominger J.L., Svejgaard A., Terasaki P.I., Tiercy J.M., Trowsdale J. Nomenclature for factors of the HLA system, 2010. Tissue Antigens. 2010; 75 (4): 291-455. doi: [10.1111/j.1399-0039.2010.01466.x]
13. Drannik G. Clinical immunology and allergology. Kiev: Polygraph Plus. 2010. [In Russian]. Available from: <http://bib.social/immunologiya-allergologiya/klinicheskaya-immunologiya-allergologiya1435.html>
14. Schieppati A., Remuzzi G. Chronic Renal Disease as a Public Health Problem: Epidemiology, Social, and Economic Implications. Kidney

- International Supplements. 2005; 68: 7-10. doi: 10.1111/j.1523-1755.2005.09801.x
15. *Couser William G. and Johnson Richard J.* The etiology of glomerulonephritis: roles of infection and autoimmunity. *Kidney International*. 2014; 86: 905–14. doi: 10.1038/ki.2014.49.
 16. *Dyadyk AI., Kolesnik MO.* Infections of the kidneys and urinary tract. Donetsk: Region; 2003. [In Russian].
 17. *Fogo AB.* Nephrotic syndrome: Molecular and genetic basis. *Nephron*. 2000; 85 (1) : 8-13. doi: 10.1159/000045623.
 18. *Gluhovschi C.* What is the significance of HLA-DR antigen expression in the extraglomerular mesangium in glomerulonephritis. *Hum Immunol*. 2012; 73 (11): 1098-101. doi: 10.1016/j.humimm.2012.07.326
 19. *Tsibulkin AP, Hasanova MI, Sitkina KV.* Phenotype of peripheral blood lymphocytes in patients with glomerulonephritis: clinical and morphofunctional relationships. *Immunology*. 2010; 1 (1): 34-7. [In Russian]. Available from: <http://www.fesmu.ru/elib/Article.aspx?id=218354>
 20. *Kim AN, Markiewicz MA, Shaw AS.* New roles revealed for T cells and DCs in glomerulonephritis. *J Clin Invest*. 2009; 119 (5): 1074–76. doi: 10.1172/JCI39071.
 21. *Drannik GN, Maidannik VG.* Klinicheskoye znacheniye tipirovaniya antigenov sistemy HLA u bol'nykh piyelonefritom i glomerulonefritom. *Vrachebnoye delo*. 1988; №4: 9-12. [In Russian].
 22. *Hill AV.* The immunogenetics of human infectious diseases. *Annu Rev Immunol*. 1998;16: 593-617. Available from: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/9597143>
 23. *Rashid H, Papiha S, Agroyannis B.* The association of HLA and other genetic markers with glomerulonephritis. *Hum Genet*. 1983; 63: 38-44. Available from: <https://link.springer.com/article/10.1007/BF00285395>
 24. *Popov EA.* Immunogenetic aspects of chronic liver diseases (pathogenesis, clinic, diagnosis) [dissertation]. PhD: Astrakhan Medical Academy; 2004. [In Russian]. Available from: <http://www.dissertcat.com/content/immunogeneticheskie-aspekty-khronicheskikh-zabolevanii-pecheni-patogenez-klinika-diagnostik-0>
 25. *Gough SC, Simmonds MJ.* The HLA Region and Autoimmune Disease: Associations and Mechanisms of Action. *Curr Genomics*. 2007;8(7):453-65. doi: 10.2174/138920207783591690
 26. *Crux NB, Elahi S.* Human Leukocyte Antigen (HLA) and Immune Regulation: How Do Classical and Non-Classical HLA Alleles Modulate Immune Response to Human Immunodeficiency Virus and Hepatitis C Virus Infections?. *Front Immunol*. 2017;8:832. Published 2017 Jul 18. doi:10.3389/fimmu.2017.00832
 27. *Drannik GN, Montag TS, Zolotkovskaya OZ.* Antigen HLA-B8 kak vozmozhnyy faktor riska razvitiya zabolevaniy, soprovozhdayushchikhsya autoimmunnym komponentom. *Urologiya i nefrologiya*. 1988; № 6: 20-23. [In Russian].
 28. *Kolesnik MO., Driyanska VE, Velichko MB, Drannik GM, Petrina OP, Nepomnyashchy VM.* Association of HLA and proinflammatory cytokines of blood in patients with chronic glomerulonephritis. *Ukrainian Journal of Nephrology and Dialysis*. 2017; № 1: 35-41. [In Ukrainian]. doi: 10.31450/ukrjnd.1(53).2017.06