

## ОБЩАЯ ПАТОЛОГИЯ

УДК 616-008:612.603:612.014.4:577.24

В.Н. Мещанинов, О.Ю. Береспева,  
С.В.Костюкова, С.В.Сазонов**РОЛЬ СВОБОДНОРАДИКАЛЬНОГО ОКИСЛЕНИЯ ЛИПИДОВ СИСТЕМЫ КРОВИ В МЕХАНИЗМАХ ВОЗРАСТНОЙ ИНВОЛЮЦИИ В УСЛОВИЯХ ВОЗДЕЙСТВИЯ НА ОРГАНИЗМ ЭКСТРЕМАЛЬНЫХ ФАКТОРОВ И ПОЛИОРГАННОЙ ПАТОЛОГИИ**

Уральская государственная медицинская академия, Свердловский психоневрологический госпиталь для ветеранов войн

По данным литературы, система крови, и гемопозв в частности, во второй половине онтогенеза претерпевает минимальные изменения. Возможно, эта система имеет механизмы замедления процессов старения, разгадка которых позволит продлить полноценное существование других органов и систем и организма в целом [3,5]. Нашими предыдущими исследованиями на зрелых животных показано, что органы системы крови, особенно миелокарициты и сыворотка периферической крови обладают мощной системой антиоксидантной защиты, в определенном смысле их можно рассматривать как депо антиоксидантов в организме. Это обстоятельство определяет чрезвычайно низкий уровень свободнорадикального окисления (СРО) липидов в них, который не менее чем на порядок ниже, чем в печени, сердце и других органах. Даже априорно легко можно было бы связать высокую возрастную сохранность системы крови с высоким содержанием в ней антиоксидантов.

Ранее нами на животных зрелого возраста была показана возможная регуляторная роль продуктов СРО в системе гемопозв в условиях воздействия экстремальных факторов на организм. Логично предположить, что эти механизмы во второй половине онтогенеза должны иметь существенные особенности, однако в литературе таких данных нам обнаружить не удалось.

В настоящее время в литературе практически не освещен вопрос о вкладе СРО липидов в процессы возрастной инволюции в разном возрасте, так же как и не изучено влияние СРО липидов системы крови на процесс старения организма в целом у представителей разных возрастных групп: система крови как наиболее резистентная к инволюционным изменениям в меньшей степени привлекала внимание исследователей [1,3,5].

Цель и задачи настоящей работы - выявить возрастные изменения в СРО липидов периферической крови и эритропозе у лабораторных животных в норме и при экстремальных воздействи-

ях. Установить возрастные особенности роли СРО липидов в системе регуляции эритрона. Оценить вклад СРО липидов системы крови в процессы возрастной инволюции организма в норме и при полиорганной патологии у пациентов зрелого, а также пожилого и старческого возраста.

Материалы и методы. Исследование проведено на 450 крысах самцах линии Вистар, 150 мышках линии СВА в возрасте 8-10 мес. (зрелые) и 18-24 мес. (старые), а также обследовано 210 пациентов мужского пола в возрасте 20-55 лет (зрелые) и 60-81 год (пожилые и старые). Животные опытных групп подвергались воздействию нормобарической гипоксии с концентрацией кислорода 10 и 5% [2], воздействию нитратом кобальта в дозе 3 мг/кг массы тела и кровопотере в объеме 1-1,5% от массы тела, в остром и хроническом режимах. В качестве корректоров СРО липидов использовались аскорбиновая кислота (500 мг/кг массы тела), ионол (100 мг/кг массы тела) и мелатонин (20 мкг/мл при добавлении в питьевую воду) [1]. Пациенты с полиорганной патологией и практически здоровые люди составляли исследуемые и контрольные группы соответственно. Часть пациентов исследуемых групп в качестве корректоров СРО липидов получала препараты - антиоксиданты типа Gingomax и его аналогов в течение месяца (Hankintatukka, Финляндия) или сеансы гипоксиперитерапии [2]. Эксперименты *in vitro* выполнены на цельной крови животных и людей и суспензии костного мозга животных. В костном мозге и печени определялись показатели СРО липидов: хемиллюминесценция спонтанная и индуцированная перекисью водорода, малоновый диальдегид, дневные конъюгаты, антиоксидательные ферменты каталаза и пероксидаза, которые соотносились с общим белком, липидами и содержанием клеток в пробе; в периферической крови - осмотическая резистентность эритроцитов, во внутренних органах гистохимическими методами определялся липофусцин. Вычислялся коэффициент антиоксидательной защиты - интегральный показатель соотношения компонентов антиоксидательной системы и СРО липидов. Регенераторная и пролиферативная активность костного мозга животных оценивалась по миелограммам, проточной ДНК-цитометрией и по включению 3Н-тимидина в ДНК и содержанию ретикулоцитов в периферической крови. Проницаемость мембран миелокарицитов оценивалась по включению 3Н-тимидина в клетку, вязкость мембран - по связыванию <sup>14</sup>C-холестерина с клеточной мембраной. Текстурирование оценивали при кристаллизации нативных образцов плазмы крови животных. Биологический возраст пациентов определялся по методике [4]. Статистическая обработка производилась с использованием параметрических критериев.

риев в программе " Квazar ", непараметрических - в программе "QUATRO PRO".

Результаты и их обсуждение. При физиологическом старении у животных и человека имеется тенденция с частотой 70 -75 % ( $p > 0,05$ ) к увеличению содержания в периферической крови общих липидов, ретикулоцитов, показателей СРО липидов и снижению осмотической резистентности эритроцитов, а также к увеличению индекса созревания эритроцитов, снижению соотношения лейко/эритро и индекса созревания нейтрофилов в миелограмме. Достоверно в костном мозге повышается доля клеток, находящихся в периоде покоя за счет равномерного снижения числа клеток в синтетическом, премитотическом и митотическом периодах клеточного цикла. Вероятно, эти изменения отражают реакцию организма на развивающуюся с возрастом эндогенную гипоксию, когда на фоне общего снижения пролиферативных процессов происходит некоторая активация эритроидного роста гемопоэза [5]. Накопления пигмента старения липофусцина при физиологическом старении в костном мозге нам обнаружить не удалось, что, вероятно, является органичной особенностью.

На ранних стадиях воздействия экстремальных факторов на организм (1 ч - 1 сутки) у животных происходит активация СРО липидов в периферической крови и в миелокариоцитах, причем у старых - в значительно большей степени. Вероятно, данную реакцию СРО липидов можно рассценивать как неспецифическую, имеющую стрессорную природу. Однако при этом в костном мозге у старых и зрелых животных не происходит появления и накопления липофусцина, что мы склонны связывать с высокой обеспеченностью этого органа антиоксидантами и относительно небольшим увеличением уровня СРО липидов. Это сопровождается снижением осмотической резистентности эритроцитов, что приводит к гемолизу эритроцитов и накоплению в крови эритропоэз-стимулирующих факторов. Активация СРО липидов в миелокариоцитах делает их мембраны более проницаемыми для индукторов и субстратов синтеза, необходимых для обеспечения последующей активной пролиферации. Большая степень выраженности активации СРО липидов у старых животных может быть связана с истощением у них запасов антиоксидантов и ослаблением системы антиоксидантной защиты. Корректоры СРО липидов (аскорбат и ионол) нормализуют большинство из указанных изменений: снижают число ретикулоцитов, СРО липидов в крови и костном мозге, нормализуют осмотическую резистентность эритроцитов без существенной разницы у зрелых и старых животных.

На более поздних сроках воздействия экстремальных факторов на организм животных (2 - 10 суток) наблюдается выраженный ретикулоцитоз, причем у старых животных его величина дос-

товерно выше, чем у зрелых, в чем, вероятно, существенную роль сыграла более интенсивная активация СРО липидов у старых животных в периферической крови и миелокариоцитах на ранних сроках воздействия. Антиоксиданты на поздних сроках воздействия экстремальных факторов еще более увеличивают ретикулоцитоз, особенно у старых животных.

Свободнорадикальное окисление липидов у зрелых животных в периферической крови в поздние сроки после кровопотери и воздействия нормобарической гипоксии на основе вдыхания газовой смеси с 10 % кислорода достоверно снижается (компоненты антиоксидантной защиты при этом активируются), а у старых животных - остается на повышенном уровне. Мелатонин хорошо корригировал данные отклонения у старых животных в условиях кровопотери, а ионол нормализовал некоторые показатели СРО липидов крови при гипоксии у старых животных. После хронического введения нитрата кобальта у старых животных происходила более существенная активация СРО липидов в периферической крови, чем у зрелых. Аскорбат не обладал в этих условиях свойствами корректора. Это может быть связано со спецификой воздействия кобальтом, который способен накапливаться в организме и активировать процессы СРО липидов, что нами показано в условиях *in vivo*. Нельзя исключить и возможность синергизма аскорбата и иона кобальта как активаторов СРО липидов, а также двойственную природу действия аскорбата на СРО липидов - как антиоксиданта и прооксиданта. Осмотическая резистентность эритроцитов в условиях хронического воздействия экстремальных факторов соответственно понижалась более существенно у старых животных, чем у зрелых (различия достоверны). Это является следствием различного уровня СРО липидов в периферической крови у зрелых и старых животных, при этом у старых животных СРО липидов повреждало эритроцитарные мембраны, приводило к снижению их осмотической резистентности и гемолизу с появлением эритропоэз-стимулирующих продуктов разрушения эритроцитов, что и проявлялось у них в виде более сильной ретикулоцитарной реакции, чем у зрелых.

Свободнорадикальное окисление липидов в миелокариоцитах после хронического воздействия нормобарической гипоксии на основе дыхания газовой смесью с 5 % кислорода в поздние сроки после кровопотери понижается, причем у старых животных коэффициент антиоксидантной защиты оказывается ниже, чем у зрелых. Это свидетельствует о повышенном расходе антиоксидантов в данных условиях, они могли потребляться для пластического обеспечения процессов пролиферации в костном мозге, либо сказалось снижение запасов антиоксидантов при естественном старении животных. При хроническом воздействии нормобарической гипоксии на основе

дыхания газовой смесью с 10 % кислорода зарегистрировать различия в реакции СРО липидов миелокариоцитов старых и зрелых животных не удалось из-за малой интенсивности действующего фактора. После хронического введения крысам нитрата кобальта в дозе 3 мг/кг массы происходило повышение СРО липидов в миелокариоцитах как у старых, так и у зрелых животных. После хронического введения повышенной дозировки кобальта (5 мг/кг массы) отмечалось еще большее увеличение показателей хемиллюминесценции сыворотки периферической крови и миелокариоцитов по сравнению с соответствующими контрольными у старых и зрелых животных. Антиоксидант аскорбат корригировал основные нарушения со стороны СРО липидов миелокариоцитов при кобальтовой полициемии. Мелатонин через 2 суток после кровопотери у мышей оказался эффективным корректором СРО липидов миелокариоцитов, особенно у старых животных, что указывает на существенный дефицит у них эндогенных антиоксидантов в этих условиях. По истечении 5 суток после кровопотери мелатонин таким действием не обладал ни в одной из возрастных групп, что может быть объяснено перераспределением эндогенных антиоксидантов в организме или спецификой вида или дозировки использованного в данном случае антиоксиданта. Применение аскорбата для коррекции у крыс в сроке 5 суток после кровопотери привело к полной нормализации всех показателей СРО липидов в миелокариоцитах (ретикулоцитоз при этом тоже уменьшался), что при наличии положительного результата не исключает видовых особенностей реакции животных на воздействие и его коррекцию.

В миелограммах животных, находящихся в условиях хронического воздействия экстремальных факторов, отмечается снижение соотношения лейко/эритро, причем в значительно большей степени у старых животных, чем у зрелых (различия достоверны). У старых животных это согласуется с более выраженным ретикулоцитозом и повышением СРО липидов в периферической крови.

В норме в костном мозге старых мышей выше процент клеток, находящихся в периоде покоя в основном за счет снижения числа клеток в синтетическом периоде клеточного цикла. Доля пролиферирующих клеток костного мозга у старых и зрелых мышей через 2 суток после кровопотери увеличивается в одинаковой степени. Процент клеток пролиферативного пула у старых крыс после кровопотери на фоне введения мелатонина, в отличие от зрелых, достоверно превышает контрольные цифры. На пятые сутки после кровопотери у зрелых и старых мышей происходит некоторое увеличение числа клеток пролиферативного пула, находящихся в синтетическом, премитотическом и митотическом периодах. Кровопотеря на фоне мелатонина обеспечивает дальнейший рост числа клеток пролиферативного пула, что особен-

но выражено у старых животных и происходит у них в основном за счет клеток синтетического периода (т.е. происходит некоторое накопление клеток в синтетическом периоде клеточного цикла).

Данные миелограммы после хронического воздействия нормобарической гипоксии на основе дыхания газовой смесью с 5 % кислорода дополняются результатами исследования пролиферативной активности миелокариоцитов крыс: у старых крыс достоверно увеличивается процент клеток в синтетическом периоде, у зрелых такая тенденция отсутствует, у них увеличивается доля клеток в премитотическом и митотическом периодах, что можно расширять как задержку пролиферации у старых животных на уровне синтетического периода. Однако, по-видимому, это не относится к эритроцитному росту гемопоза, а характерно и для других ростков кровестворной ткани.

В норме включение 3Н-тимидина в миелокариоциты зрелых животных существенно превосходило таковое у старых животных, что свидетельствует о хорошей проницаемости клеточной мембраны у зрелых и сниженной - у старых животных. Включение 3Н-тимидина в миелокариоциты старых животных в условиях хронического воздействия ГТС-10 увеличивалось, у зрелых - не изменялось, а монол у старых животных снижал интенсивность включения изотопа.

В норме связывание  $^{14}\text{C}$ -холестерина с миелокариоцитами зрелых животных было в 2 раза более интенсивным, чем у старых, что свидетельствует о наличии в мембранах клеток старых животных большего количества холестерина, чем у зрелых, - это делает мембрану у старых животных более жесткой и менее проницаемой, а у зрелых - более жидкой и проницаемой для метаболитов.

Хроническое воздействие гипоксической газовой смеси с 10 % кислорода увеличивает связывание  $^{14}\text{C}$ -холестерина мембранами миелокариоцитов зрелых и старых крыс, причем - у старых в существенно большей степени, (это согласуется с данными по включению 3Н-тимидина в миелокариоциты, а также с данными по преимущественной активации эритропоэза у старых крыс по сравнению со зрелыми животными) в данных условиях, полученных на основании исследования числа ретикулоцитов в периферической крови и миелограммы. Вероятно, данный режим гипоксии можно использовать в качестве корректора состояния клеточных мембран миелокариоцитов у старых животных.

После хронического воздействия гипоксической газовой смеси с 5 % кислорода у старых животных в сыворотке крови появлялись игольчатые кристаллы, что является крайне неблагоприятным прогностическим признаком. У зрелых же животных после гипоксии увеличивается фактор компактности нетипичной текстуры и снижается фактор удлинения нетипичной текстуры, что так-

же свидетельствует о нарушениях текстуробразования, однако менес существенных, чем у старых животных. Данные исследования показывают, что у старых животных имеется большая степень повреждения в механизмах кристаллизации, чем у зрелых, что, вероятно, связано с нарушениями в том числе и в системе СРО липидов периферической крови.

После хронического воздействия гипоксической газовой смеси с 10 % кислорода в гомогенате печени зрелых животных незначительно увеличивается накопление поздних продуктов СРО липидов (малоновый диальдегид), в более значительной степени это было выражено у старых животных. Проведение процедур на фоне введения ионола снижает показатели СРО липидов несколько ниже уровня контрольных цифр в обеих возрастных группах животных, особенно это было выражено в печени - органе с изначально более высоким уровнем СРО липидов и более высокой антиокислительной активностью.

Результаты исследования суммарной двигательной активности после первого сеанса ГПС-10 показывают значительное (у старых животных - достоверно) снижение этого показателя. Это свидетельствует об ухудшении состояния животных после одного сеанса и коррелирует с данными по СРО липидов в сыворотке крови и внутренних органов. После проведения курса сеансов вдыхания гипоксической газовой смеси с 10 % кислорода суммарная двигательная активность у зрелых животных имеет тенденцию к повышению, у старых - не изменяется, при этом суммарная двигательная активность на фоне гипоксии у зрелых животных была значительно выше, чем у старых ( $p < 0,05$ ). Т.е. воздействие гипоксической газовой смеси с 10 % кислорода обладало нормализующим и стимулирующим влиянием на органы системы крови и организм зрелых животных, у старых животных отмечался при этом ряд неблагоприятных изменений (повышенный уровень СРО липидов в периферической крови, снижение суммарной двигательной активности, отмечались единичные случаи гибели животных в процессе проведения сеансов дыхания гипоксической газовой смеси с 10 % кислорода). Организм старых животных реагировал на дыхание гипоксической газовой смеси с 10 % кислорода как на экстремальный фактор, что также доказывает и активация у них эритропоэза.

Исследование связи степени постарения у пациентов разного возраста и уровня СРО липидов в периферической крови показало, что ускоренное старение сопровождается повышенным уровнем СРО липидов в периферической крови как у лиц зрелого, так пожилого и старческого возрастов. Однако ускоренное старение в связи с высоким СРО липидов периферической крови значительно чаще встречалось в группе лиц зрелого возраста ( $r = 0,42$  при  $p < 0,01$ ), у них также наблю-

дался незначительный, но достоверный подъем числа ретикулоцитов в периферической крови. Ускоренное старение пациентов пожилого и старческого возраста также сопровождалось повышенным уровнем СРО липидов в периферической крови, однако существенной корреляционной связи у них между этими показателями обнаружить не удалось.

Исследование зависимости ускоренного старения и уровня СРО липидов в периферической крови от наличия полиорганной патологии показало, что в зрелом возрасте патология достоверно чаще сопровождается ускоренным старением и повышенным СРО липидов в периферической крови; в пожилом и старческом возрасте в условиях нормы и патологии, а также в зрелом возрасте в условиях нормы случаи ускоренного старения редки, как редко встречается и повышенный уровень СРО липидов в крови.

Пациенты зрелого, пожилого и старческого возраста с ускоренным старением и повышенным уровнем СРО липидов в периферической крови были пролечены 15 сеансами дыхания гипоксической газовой смесью с 10 % кислорода и антиоксидантами. У пациентов с полиорганной патологией существенных изменений по общегематологическим показателям после проведения курса сеансов гипокситерапии не происходило, за исключением достоверного прироста ретикулоцитов в группе старых обследуемых пациентов. Это соответствует аналогичной реакции эритропоэза у старых животных при таком же воздействии.

После курса гипокситерапии показатели СРО липидов сыворотки крови у зрелых пациентов достоверно снижались, у старых - достоверно повышались, соответственно коэффициент антиокислительной защиты у старых достоверно понижался, у зрелых - повышался. Биологический возраст у пациентов зрелого возраста после курса сеансов гипокситерапии достоверно снижался, у старых достоверных изменений не отмечалось, что согласуется с изменениями СРО липидов у них в периферической крови и данными эксперимента на животных по изучению влияния гипоксии на организм крыс и мышей, а также указывает на существенный вклад СРО липидов периферической крови в формирование биологического возраста в этой возрастной группе.

После лечения препаратами - антиоксидантами небольшая тенденция к увеличению ретикулоцитов в периферической крови наблюдалась в группе старых обследуемых пациентов, что напоминает реакции старых животных в похожих условиях. Показатели СРО липидов в сыворотке крови после проведения антиоксидантной терапии не изменялись у старых пациентов и снижались - у зрелых, каталазная активность проявляла противоположную тенденцию, коэффициент антиокислительной защиты достоверно повышался у ста-

рых и зрелых пациентов после лечения, причем - в несколько большей степени - у зрелых.

Биологический возраст у старых и зрелых пациентов после приема курса антиоксидантов достоверно снижился, причем в большей степени - у зрелых, что служит подтверждением существенной роли СРО липидов периферической крови в формировании биовозраста и согласуется с предыдущими данными и свободнорадикальной теорией старения [1,3,5]. Следовательно, СРО липидов периферической крови вносит неравнозначный вклад в механизмы инволюции в разном возрасте. В группе пациентов зрелого возраста он более существенен, чем у пациентов пожилого и старческого возраста. Вероятно, активацию СРО липидов в периферической крови у пациентов зрелого возраста в условиях полиорганной патологии можно расценивать как триггер свободнорадикального механизма старения в последующих стадиях онтогенеза. В пожилом и старческом возрасте темп старения определяется в большей степени СРО - независимыми механизмами и замедляется относительно зрелого возраста.

Роль СРО липидов системы крови как индуктора эритропоэза при старении организма возрастает, в то же время значение СРО липидов системы крови как фактора ускоренного старения организма - снижается.

#### Выводы

1. При физиологическом старении происходит умеренная активация СРО липидов в системе крови из-за ее относительной высокой обеспеченности антиоксидантами, что сопровождается повышением жесткости мембран миелокариоцитов, вследствие чего снижается общая пролиферативная активность костного мозга.

2. Ранние сроки воздействия экстремальных факторов на организм животных сопровождаются более выраженной активацией СРО липидов в периферической крови и миелокариоцитах у старых животных, что создает у них более выгодные условия для накопления в сыворотке крови индукторов гемопоэза и делает кроветворные клетки более восприимчивыми для регуляторных воздействий.

3. Поздние сроки воздействия на организм экстремальных факторов характеризуются у старых животных более глубоким снижением уровня СРО липидов в миелокариоцитах, что приводит к более значительному снижению жесткости клеточных мембран, повышению синтетической активности миелокариоцитов и пролиферативной активности в эритроидном ростке костного мозга, по сравнению со зрелыми животными, которой способствуют сывороточные индукторы эритропоэза.

4. Антиоксиданты ионол, аскорбат и мелатонин в целом являются более эффективными корректорами СРО липидов в системе крови и гемо-

поэза у старых животных: в ранние сроки воздействия на организм животных экстремальных факторов они ингибируют СРО липидов в системе крови, в поздние сроки - активируют пролиферацию в костном мозге в большей степени у старых животных, чем у зрелых.

5. Свободнорадикальное окисление липидов системы крови и гемопоэз старых животных более чувствительны к воздействию экстремальных факторов гипоксического характера, что сопровождается усилением регуляторной роли СРО липидов при старении.

6. У пациентов зрелого возраста с полиорганной патологией ускоренное старение наблюдалось чаще и сочеталось при этом с усилением СРО липидов в периферической крови, у пациентов пожилого и старческого возраста с полиорганной патологией темп старения замедлялся и не сопровождался активацией СРО липидов в периферической крови.

7. Корректоры СРО липидов фармпрепараты - антиоксиданты и гипокситерапия у пациентов зрелого возраста с полиорганной патологией приводят к снижению биологического возраста, что коррелировало со снижением уровня СРО липидов в периферической крови, у пациентов пожилого и старческого возраста корректоры вызвали некоторую активацию эритропоэза и СРО липидов и не приводили к существенному снижению биовозраста.

8. Наибольшее значение в возникновении ускоренного старения активация СРО липидов системы крови приобретает в зрелом возрасте, в ходе дальнейшего онтогенеза вклад СРО в процессы ускоренного старения уменьшается, при этом скорость старения замедляется; СРО липидов системы крови обладает наибольшим стимулирующим влиянием на гемопоэз в старческом возрасте в условиях воздействия на организм экстремальных факторов.

#### ЛИТЕРАТУРА

1. Анисимов В.Н., Арутюнян А.В., Хавинсон В.Х. Мелатонин и эпиталамин угнетают процесс перекисного окисления липидов у крыс// Докл. АН СССР. 1966. Т. 348, N 2. С.265-267.
2. Закощиков К.Ф. Адаптация, гипоксия, старение. М.: Медицина, 1996. С.3-28
3. Донцов В.И., Крутько В.Н., Подколзин А.А. Старение: механизмы и пути преодоления. М.: Медицина, 1977. 112 с.
4. Токарь А.В., Войтенко В.П., Полухов А.М. Использование методики определения биологического возраста человека в доназологической диагностике/ Метод. реком. Киев: Наукова Думка., 1990. 14 с.
5. Фролькис В.В. Старение и увеличение продолжительности жизни. Л.: Наука. 1988. С.217-220.

6. Ястребов А.П., Юшков Б.Г., Большаков В.Н. Регуляция гемопоэза при воздействии на организм экстремальных факторов. Свердловск: УрОАН. 1988. С.47-60.

УДК 616-078.73

И.А.Тузанкина, В.Н.Шершнев, О.А.Синявская, О.В.Вахрушева

**РАСПРЕДЕЛЕНИЕ ЭРИТРОЦИТАРНЫХ АНТИГЕНОВ ABO, Rh И MN-СИСТЕМ У БОЛЬНЫХ С СИНДРОМАМИ ПЕРВИЧНЫХ ИММУНОДЕФИЦИТОВ**

Уральская государственная медицинская академия, Институт промышленной экологии УрО РАН, отдел клинической иммунологии областной детской клинической больницы № 1

Одной из ключевых проблем клинической медицины является поиск маркеров заболеваний, т.е. признаков, наиболее часто встречающихся у больных. Термин «маркер» происходит от французского «marque» - проявление, доказательство, и английского «hall mark» - знак, критерий [ 3 ]. Такими маркерами могут быть различные фенотипические проявления генетической детерминированности, которая обуславливает и особенности иммунореактивности. Исследование ассоциаций антигенов и гаплотипов с болезнями позволяет выявлять лиц с повышенным риском возникновения у них заболеваний и своевременно проводить профилактические мероприятия, предупреждая развитие болезней [ 1, 4 ]. Поиск подобных ассоциаций у больных с первичными иммунодефицитными состояниями (ПИДС) до настоящего времени не проводился.

Система ABO является наиболее ранней моделью проведения генетических исследований. На ее примере исследователи изучали такие генетические феномены, как полиаллелизм, триаллелизм, кодоминантность. В те времена изучение первичных ИДС как синдромов только начиналось, а иммунология получила развитие лишь в последние десятилетия.

Известно, что антигены системы ABO с неодинаковой частотой встречаются у различных народов. Так, у европеоидов наиболее часто встречается A(II) группа крови системы ABO, у американцев - O(I), у азиатов - B(III), что связывают с ассоциацией их в популяции с различными заболеваниями. Предполагают, что изоантигены и изоантитела этой системы играют роль в поддержании постоянства внутренней среды организма. Существуют гипотезы о защитной функции антигенов системы ABO пищеварительного тракта, семенной и околоплодной жидкости [ 2 ].

Такой генетический феномен, как кросс-ингибер изучался при исследовании Rh-фактора, наследуемого по трем локусам сцепленно, которые по системе Фишер-Рейс имеют обозначение DCE. Они могут быть в доминантном и рецессивном состоянии. Rh-принадлежность обычно определяют по наличию в крови антигена D, считая такую кровь Rh(+), т.е. резус-положительной и при его отсутствии - Rh(-), т.е. резус-отрицательной. При решении более широких биологических задач, например в судебной медицине для определения отцовства, определяют и другие антигены Rh-системы - это антигены D, C, c, E, e.

Исходя из вышесказанного, нами впервые предпринята попытка анализа распределения эритроцитарных антигенов ABO, Rh и MN-систем у группы больных ( 37 чел. из 34 семей) с различными синдромами первичных ИДС, в том числе с преимущественными дефектами антителопродукции от тотальных до селективных, комбинированными формами иммунной недостаточности и с дефектами фагоцитарной системы. Они были выявлены за 3 года из 19 500 обследованных по клиническим показаниям в отделе клинической иммунологии областной детской клинической больницы № 1, что составило 0,19 %. Учитывая, что население Свердловской области 4 500 000 чел., это 0,82 на 100 000 населения. Основываясь на статистических данных различных стран по первичным иммунодефицитным состояниям, таких больных в нашем региональном регистре должно быть, как минимум, в 4 раза больше.

Для осуществления поиска генетических маркеров патологии, играющих определенную роль в реализации и развитии заболеваний, у наблюдаемых нами больных с различными синдромами первичных ИДС определялись группы крови по фенотипу эритроцитов. Использовался метод прямой агглютинации эритроцитов с цоликлонами анти-A, анти-B, созданными на основе полных антител класса IgM, анти-D и анти-D-супер, содержащими неполные антитела класса IgG. С их помощью титровалась резус-принадлежность эритроцитов в непрямом антиглобулиновом тесте (реакция Кумбса). Заключение о присутствии антигена в исследуемых эритроцитах делали по наличию положительной реакции агглютинации, в результате которой устанавливались группы крови по системе ABO и резус - фактору. Использовались цоликлоны производства МНПК «Гематолог» (г.Москва). Определение групп крови по наличию эритроцитарных антигенов системы MN проводилось с использованием цоликлонов указанного выше производства. Резус-принадлежность определялась также с помощью универсального реагента для определения C, c, E, e и D - антигенов на поверхности эритроцитов. Кроме того, определение групп крови по системе ABO проводили с консервированными стандартными эритроцитами (производство Свердловской областной станции