

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-ингибирование 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

переливания крови, г.Первоуральск), применялся перекрестный метод типирования эритроцитов с цоликлонами и со стандартными эритроцитами.

Получение контрольных данных местной популяции было осложнено экономическими, техническими и психологическими трудностями, существующими в настоящее время в системе здравоохранения и в обществе, поэтому сравнение полученных нами данных проводилось с данными обследования популяции Московской области, учитывая большое территориальное сходство регионов Свердловской и Московской областей, общность спектра промышленно-производственных предприятий, климатических

условий и процессов ассимиляции населения, в отличие от популяции г. Москвы, где эти процессы более выражены и интенсивны (табл.1). В группе больных с различными формами первичных ИДС (ПИДС) обнаруживались отличия от близкой по составу и условиям проживания популяции Московской области. При этом среди больных несколько чаще встретилась 0(I) группа крови системы АВ0 и достоверно реже А(II). Достоверно чаще среди больных встретилась группа крови N системы MN, частота которой в 2.5 раза превышала популяционную.

Таблица 1

Распределение групп крови системы АВ0 и MN у больных с первичными ИДС, %

АВ0	Больные с ПИДС	Популяция Московской области (А.Б.Вершигора, 1980)	MN	Больные с ПИДС	Популяция Московской области (А.Б.Вершигора, 1980)
0 (I)	45,16	31,9	M	26,67	36,00
A (II)	19,35 *	34,4	N	40,00 *	16,00
B (II)	29,03	24,9	MN	33,33	48,00
AB (IV)	6,45	8,8			

* при достоверности отличия показателя $p < 0,05$

Таблица 2

Распределение Rh-принадлежности у больных с первичными ИДС с определением D, C, c, E, e-антигенов, %

Rh	Больные с ПИДС	Популяция Московской области (А.Б.Вершигора, 1980)	Dd	Больные с ПИДС	Больные с ПИДС	Ee	Больные с ПИДС
Rh (+)	87,09	85,00	DD	70,97	CC	6,67	EE -
Rh (-)	12,9	15,00	Dd	16,13	Cc	53,33	Ee 50,00
			Dd	12,90	cc	40,00	Ee 50,00

Частота Rh-принадлежности в группе больных соответствовала популяционной (табл. 2), при этом 70,97 % резус-положительных больных определялась фенотипом DD, т.е. наблюдалась гомозиготность и 16,13 % были гетерозиготны с Dd-фенотипом. Чаще других у больных с ПИДС определялся фенотип Cc (53,33 % случаев) и cc (40,00 %), очень редким был фенотип CC и не определялся фенотип EE, т.е. можно предположить их ассоциацию с устойчивостью к иммунопатологии, о чем свидетельствовало выщипление данных фенотипов из популяции больных.

Таким образом, проведенные исследования выявили ассоциированную с заболеваемостью группу крови N системы MN. Чаще других у больных наблюдалась группа крови 0(I) системы АВ0 и реже, чем в популяции А(II). Rh(+) больные в подавляющем большинстве случаев имели фенотип DD. Ассоциированными с устойчивостью к врожденной иммунопатологией были определены фенотипы CC и EE.

Выявлены наиболее часто встречаемые у больных с первичными ИДС сочетания эритроци-

тарных антигенов различных систем. Так, пятикомпонентное их сочетание «0(I), N, Rh(+), C, D, e» встретилось у 19,05 % больных, а сочетание «0(I), N, Rh(-), c, d, e» - у 23,8 %.

Таким образом, в фенотипе больных с первичными ИДС были определены эритроцитарные антигены системы АВ0, MN и Rh, ассоциированные с иммунопатологией, помогающие в диагностике.

Поиск генетических маркеров патологии требует дальнейших исследований в этом направлении, определение их позволит лучше подойти к изучению генов иммунного ответа, что важно как для теоретической, так и для практической медицины при оценке риска развития патологии, прогноза течения заболеваний и определении терапевтической тактики.

ЛИТЕРАТУРА

1. Зарешкая Ю.М. Клиническая иммуногенетика. М.: Медицина., 1983. 254 с.

2. Косяков П.Н., Зотиков Е.А., Туманов А.К., Уманова М.А. Группы крови/ Большая медицинская энциклопедия. М.: Медицина. 1977. Т.6. С.491-503.
3. Морозова О.А. Роль эндогенных факторов в развитии сидиоза: Автореф. дисс... канд.мед.наук. Барнаул, 1994. 18с.
4. Татишвили Н.И., Меунаргия В.В., Соселия Т.С. Молекулярные и клеточные аспекты иммунологического распознавания. Тбилиси: Менширеба, 1988. 227с.

УДК 616-43:616-612.603

А.П.Ястребов, С.В.Цвиренко, С.В.Сазонов

ТУЧНЫЕ КЛЕТКИ, ПРОТЕОГЛИКАНЫ И ИНДУЦИРОВАННЫЙ ГЕМОПОЭЗ

Уральская государственная медицинская академия

Многочисленными экспериментами, выполненными в лабораториях Уральской медицинской академии было доказано участие протеогликанов (гликозаминогликанов - ГАГ) в регуляции гемопоэза, а также регенераторных процессов в других тканях при действии на организм экстремальных факторов [7,9,10]. Анализ накопленного в последнее время собственного экспериментального и литературного материала позволил детализировать роль протеогликанов и гликопротеинов в формировании гемопоэз-индуцированного микроокружения, в межклеточных взаимодействиях, в механизмах действия гемопоэтинов на клетки-мишени [6,7,11,16,19]. Вместе с тем, малоизученным остается вопрос о механизмах изменения содержания и качественного состава протеогликанов. Очевидно, что содержание протеогликанов в ткани зависит от соотношения их образования и деградации. Последнее осуществляется преимущественно за счет лизосомальных ферментов, поступающих во внеклеточное пространство при активации лизосомального аппарата. Лизосомам принадлежит определенная роль в индукции пролиферации и развитии регенераторного ответа в тканях, в том числе и в костном мозге [3].

Известно, что протеогликины синтезируются в различных клетках. В костном мозге это прежде всего мегакариоциты, тромбоциты, полиморфноядерные лейкоциты [7,15]. Однако, рассматривая протеогликины как регуляторный фактор, представляется маловероятным его образование в клетках, на которые этот регуляторный фактор должен оказать направленное действие. Логичнее ожидать участие других, негемопоэтических клеток в направленном изменении содержания протеогликанов в костном мозгу. Такую роль

могут играть прежде всего тучные клетки. Известные своими большими запасами протеогликанов в гранулах [13,14]. В костном мозге крыс обнаружено значительное число тучных клеток, которые расположены непосредственно между клеточными элементами миелоидной ткани [8]. Доказательства роли тучных клеток в регуляции процессов физиологической регенерации в тканях с высокой и низкой скоростями клеточного обновления были представлены нами ранее [10].

Целью данной работы явился анализ возможного участия тучных клеток в изменениях содержания протеогликанов в костном мозге при индукции гемопоэза.

Методы и материалы. Эксперименты выполнены на крысах линии Вистар массой 200г. Индукцию регенераторных процессов в гемопоэтической ткани красного костного мозга вызывали кровопусканием из яремной вены в размере 2% от массы животного. Активность гемопоэза оценивали по показателям периферической крови, определяемым общепринятыми методами. В костном мозге подсчитывали количество кариоцитов на бедро-миелограмму. Активность синтеза ДНК в клетках костного мозга определяли по включению ³H-тимидина методом жидкостной сцинтилляции. По количеству миелокариоцитов, меченых ³H-тимидином на радиоавтографах, вычисляли долю клеток, находящихся в S-фазе. Содержание кислых ГАГ определяли по методу Bitter M., Muir H. [12], нейтральных ГАГ - методом Warren L. [18]. На срезах красного костного мозга подсчитывали количество тучных клеток, индекс их дегрануляции, измеряли клеточные размеры, изучали тинкториальные свойства, определяли содержание кислых гликозаминогликанов [5] в клетках цитофлуориметрическим способом [1]. Учитывая, что тучные клетки в гемопоэтической ткани располагаются неравномерно [8] все исследования тучных клеток проводились в зоне наиболее активного кроветворения - в диафизе, непосредственно под эндостом. Значения показателей сравнивали с таковыми у интактных животных.

Результаты исследования. Индукция регенераторных процессов в красном костном мозге у крыс вызывает изменения на всех основных уровнях системы кроветворения. В периферической крови животных через 1 сутки после кровопотери уровень гемоглобина снижается на 28,2% с последующим постепенным подъемом уровня его значений к 7 суткам (табл. 1).

Прирост этого показателя к третьим суткам составляет 17,1%, к пятым суткам - 20,6% и к седьмым - 27,4% по сравнению с уровнем 1 суток.