

ДИСКУССИИ, ПОИСКИ, ГИПОТЕЗЫ

УДК 612.118AB0:616-097-092.4

Обоснование нового представления о группах крови системы АВ0 на основе комплекса лабораторных исследований, выполненных в институте имени М. И. Ситенко

Ю. П. Делевский

ГУ «Институт патологии позвоночника и суставов им. проф. М. И. Ситенко НАМН Украины», Харьков

Ключевые слова: система АВ0, изотипы антигенов А и В, неагглютинирующие анти-А и анти-В, сывороточный иммуносупрессивный фактор, N-ацетил-D-галактозамин-трансфераза, феномены АНАП, ЦИНАП

Существующее представление о группах крови базируется на наличии или отсутствии на эритроцитах агглютиногенов А и В и присутствии в сыворотке агглютинирующих антител β и α . Таким образом, в основе такой дифференциации лежит тест гемагглютинации, «склеивания» клеток красной крови, эритроцитов, под влиянием антител. В судебно-медицинской практике используют также тест специфической абсорбции, связывания агглютининов α и β с оценкой падения их титра в тест-сыворотке. При этом оказалось, что, хотя у большинства тесты прямой агглютинации и абсорбции у одного и того же индивидуума по специфичности совпадают, примерно в 10–12 % случаев наблюдают расхождение результатов. Это расхождение относили к несовершенству метода специфической абсорбции, т. е., по сути, к ошибке исследования.

На основе многолетних наблюдений мы пришли к выводу, что эти расхождения не случайны и не являются ошибкой, т. к. обнаруживаются только у определенных субъектов и проявляются при анализе эпидермиса, кожи, кости, секретов и даже эритроцитов у одного и того же лица [1]. Более того, они независимо наследуются, что выявлено при анализе пяти родословных, в семи отдельных семьях, а также у одно- и двойцевых близнецов [2, 10]. Создавалось впечатление о двойственном характере А и В групповой метки эритроцитов — агглютиногенных и неагглютиногенных маркерах [3]. Исследование с использованием клеточного электрофореза (с изменением ζ -потенциала клетки при фиксации антител и комплемента) подтвердили наличие двух изотипов А и В антигенов: агглютиногенов А и В и неагглютиногенов, абсорбционно

активных комплемент-связывающих, обозначенных нами A^{c+} и B^{c+} . Двум изотипам антигенов соответствуют по специфичности и два типа антител: агглютинины α и β и неагглютинирующие, гемолитически активные анти-А и анти-В антитела, наличие которых закономерно сопровождается отсутствием соответствующего изотипа антигена (например, α , β , анти-А и анти-В при группе 0 (I) $A^{c-}B^{c-}$, в то время, как при α , β , анти-В (без анти-А) непременно находится A^{c+} (0 (I) $A^{c+}B^{c-}$)).

Для всех случаев несоответствия агглютиногенной и неагглютиногенной маркировки типично присутствие в сыворотке крови естественного иммуносупрессивного фактора — «АВ0-ингибитора» (α_1 -глобулина), ингибирующего как индуктивную, так и эффекторную фазу иммунного ответа, а также блокирующего классический путь активации комплемента [4, 9].

Однако полученные факты было трудно объяснить. Как при антигене одной специфичности, например А, могут сосуществовать два изотипа генетически детерминированных антигенных рецепторов?

Большой вклад в понимание явления внесло исследование серологически активных антигенных экстрактов, гликолипидов и гликопротеинов (гликоконъюгатов) из эритроцитарных мембран; ионообменная хроматография и использование моноклональных антител. Оказалось, что серологически активные гликоконъюгаты, ингибирующие анти-А и анти-В моноклональные антитела, существенно различаются по изотипическим свойствам [11]. Удастся выделить четыре группы изотипов у А и В антигенов [5, 12]. Из них три, более щелочные,

Таблица. Система крови АВ0 с учетом изоформ А и В антигенов

Группа крови	Изоформы антигенов		Изоформы антител		АВ0-ингибитор (иммуносупрессивный фактор)
	Агглютиногены	Неагглютиногены	Агглютинины	Неагглютинирующие, комплемента связывающие	
0(I)	-	$H^{c+}A^cB^{c-}$	α и β	Анти-А, Анти-В	-
0(I) A^{c+}	-	$H^{c+}A^{c+}B^{c-}$	α и β	Анти-В	+
0(I) B^{c+}	-	$H^{c+}A^{c-}B^{c+}$	α и β	Анти-А	+
0(I) $A^{c+}B^{c+}$	-	$H^{c+}A^{c+}B^{c+}$	α и β	-	+
A(II)	$A_1(A_2)$	$A^{c+}B^{c-}$	β	Анти-В	-
A(II) B^{c+}	$A(A_2)$	$A^{c+}B^{c+}$	β	-	+
B(III)	$B_1(B_2)$	$A^{c-}B^{c+}$	α	Анти-А	-
B(III) B^{c+}	$B(B_2)$	$A^{c-}B^{c+}$	α	-	+
AB(IV)	$A_1(A_2) B_1(B_2)$	$A^{c+}B^{c+}$	-	-	-
AB(IV) A^{c-}	$A_1(A_2) B_1(B_2)$	$A^{c-}B^{c+}$	-	Анти-А	+
AB(IV) B^{c-}	$A_1(A_2) B_1(B_2)$	$A^{c+}B^{c-}$	-	Анти-В	+
AB(IV) $A^{c-}B^{c-}$	$A_1(A_2) B_1(B_2)$	$A^{c-}B^{c-}$	-	Анти-А, Анти-В	+

соответствуют групповой агглютиногенной принадлежности донора, а вот четвертая, кислая, фракция гликоконъюгатов может соответствовать или не соответствовать ей по специфичности [7]. Например, при группе 0 (I) выявленные на эритроцитах в клеточном электрофорезе A^{c+} антигенные эпитопы, будучи выделенными из гликолипидной и гликопротеиновой кислой фракции гликоконъюгатов, проявляют присущую группе 0 (I) высокую ингибирующую способность в отношении анти-А моноклональных антител. И, напротив, при группе крови АВ (IV) $A^{c+}B^{c-}$ фракция кислых серологически активных гликоконъюгатов проявила высокую ингибирующую способность в отношении только МАВ анти-А, но не МАВ анти-В [7].

Следует иметь в виду, что при рН крови 7,3 гликоконъюгаты этой кислой фракции (с изоионной точкой порядка 6,5) будут иметь положительный заряд, противоположный гликоконъюгатам фракций щелочного типа, соответствующих агглютиногенному типу и приобретающих отрицательный заряд [8]. Различие зарядов при рН крови является важным для авидности, избирательной активности группоспецифических антител к тому или другому изоформу антигенов. К более кислым типам относят антитела IgM (или, редко, IgG₃), α и β агглютинины, приобретающие противоположный агглютиногенам положительный заряд, и, напротив, более щелочными являются иммуноглобулины IgG₁ и IgG₂, неагглютиногенные анти-А и анти-В антитела, приобретающие отрицательный заряд, противоположный изоформам A^{c+} или B^{c+} [12].

Два изоэлектрически различающихся изоформы А и В антигенов соответствуют двум изоэлектрически разным типам генерирующих их трансфераз. Так, изоэлектрическая точка определяющей В специфичность галактозил-трансферазы одного типа лежит в щелочной области (рI 8,8), а другого — в кислой (рI 4,8) [13]. А у N-ацетил-D-галактозамин-

трансферазы, ответственной за А-специфичность, максимальная активность одного типа проявляется при рН 5,8, а другого — при рН 7,8 [14]. Различие в активности двух изоформ трансфераз подтверждается проведенным нами исследованием по преимущественному биосинтезу антигенных гликотопов того или иного изоформы в зависимости от рН среды, активирующей определенный тип трансферазы. Интересно, что когда образцы эритроцитов попадали в сывороточную среду, не содержащую соответствующей щелочного типа трансферазы, наблюдался катализ кислого, неагглютиногенного типа A^{c+} и B^{c+} гликотопов, видимо, при участии комплемент связывающих антител. Агглютиногенная характеристика эритроцитов при смене сывороточной среды не терялась.

Сопоставление специфичности A_1 и A_2 агглютиногенов показывает, что A_2 отличается от A_1 типа меньшей экспрессией агглютиногенных гликотопов [5, 7].

В целом, новые данные о системе АВ0 с учетом проведенных исследований представлены в виде суммарной таблицы, носящей предварительный характер.

Естественный иммуносупрессивный сывороточный фактор, названный нами «АВ0-ингибитор», описан в исследованиях ряда авторов, однако его связь с системой АВ0 не анализировали. Его антикомплемментарная активность варьирует при разведениях в титре от 1:4 до 1:32 и, исходя из нашего опыта, он выявляется только при несоответствии агглютинационной и неагглютинационной АВ0 характеристики у обследуемого [9]. Видимо, он является тем физиологически необходимым компонентом, который компенсирует возможную перекрестную реакцию между разными изоформами антигенов и антител одной специфичности, но с одноименным зарядом антитела и антигена. Снижение активности АВ0-ингибитора, тестируемое по падению титра,

приводит к резкому возрастанию СОЭ (до 65 мм и более) и даже к гемолитическому синдрому.

Следует наконец отметить, что феномен АНАП (агглютинация клеток под влиянием антител отрицательна, а абсорбция антител этими же клетками положительна) был впервые обнаружен при типировании лимфоцитов в системе антигенов гистосовместимости HLA [15]. Второй, противоположный феномен, когда агглютинация клеток крови под влиянием антител положительная, а абсорбция антител и комплемента (цитотоксичность) отрицательная (ЦИНАП) был также обнаружен в системе HLA. Вскоре от реакции типирования лимфоцитов методом агглютинации отказались, используя для серологически типлируемых HLA антигенов лимфоцитотоксический метод. Однако от этого описанные особенности антигенной дифференциации клеток не исчезли и никем не были опровергнуты. То, что мы обнаружили сходные феномены в системе крови АВ0, и не у лимфоцитов, а у эритроцитов, говорит о биологической закономерности этого явления — двойственном характере антигенной маркировки клеток крови.

Таким образом, обнаруженные нами особенности групповой А и В антигенной маркировки не исключение из правила, а соответствие ему. В целом изложенное обосновывает необходимость не ограничиваться при типировании в системе АВ0 лишь агглютинацией эритроцитов, а использовать более полный арсенал тестов, позволяющих выявить скрытые неагглютиногенные гликотопы групповых антигенов в соответствии с новым представлением об изотипической дифференциации в системе АВ0. Весьма перспективным в этом направлении представляется получение моноклональных антител IgG₁ к неагглютиногенным А и В гликотопам.

Список литературы

1. Делевский Ю. П. О расхождении между групповой принадлежностью и изоантигенной характеристикой кожи человека / Ю. П. Делевский // Ортопедия, травматология и протезирование. — 1966. — № 9. — С. 17–22.
2. Делевский Ю. П. О подборе донора с учетом генетически детерминированных различий в АВ0 дифференциации тканей / Ю. П. Делевский // Ортопедия, травматология и протезирование. — 1971. — № 9. — С. 56–63.
3. Делевский Ю. П. О двойственном характере групповой антигенной метки клеток крови и тканей человека / Ю. П. Делевский // Вестник АМН СССР. — 1975. — № 5. — С. 79–87.
4. Делевский Ю. П. Аллотрансплантации кожи с учетом антигенов HLA-A, B, C, феномена АНАП в системе АВ0 и естественного иммуносупрессивного фактора, связанного с этой системой / Ю. П. Делевский: мат. VII Международного совещания по тканевому типированию. — Л., 1981. — С. 95–97.
5. Делевский Ю. П. К изучению природы A₁- и A₂-антигенных различий с помощью моноклональных антител — роль гликопротеиновых и гликолипидных эпитопов в их формировании / Ю. П. Делевский // Клиническая и лабораторная диагностика. — 2006. — № 10. — С. 6–11.
6. Делевский Ю. П. Влияние pH среды на агглютинирующую способность анти-A-моноклональных антител и их ингибирование A-гликоконъюгатами липидной и протеиновой природы с разными изoeлектрическими свойствами / Ю. П. Делевский // Клиническая и лабораторная диагностика. — 2008. — № 8. — С. 29–32.
7. Делевский Ю. П. Обоснование изотипической дифференциации в системе АВ0 с учетом неагглютиногенных кислых гликотопов липидного происхождения / Ю. П. Делевский // Вестник Российской академии медицинских наук. — 2008. — № 4. — С. 3–10.
8. Делевский Ю. П. Сопоставление антигенного спектра A₁-, A₂- и A_x-эритроцитов — ингибирование МАВ гликоконъюгатами липидной и протеиновой природы с разными изoeлектрическими свойствами / Ю. П. Делевский, А. А. Зинченко. // Клиническая и лабораторная диагностика. — 2007. — № 12. — С. 49–53.
9. Иммуносупрессивный фактор сыворотки крови человека, связанный с системой АВ0 / Ю. П. Делевский, А. В. Гаврилина, М. А. Ишханова, Л. В. Хавкина // Иммунология и аллергология, Респ. сборник. — К., 1979. — Вып. 13. — С. 49–54.
10. Delevsky J. Dualität der Antigenmerkmale der Erythrozyten und des Knochengewebes / J. Delevsky // Wissenschaftliche Zeitschrift der Humboldt-Universität zu Berlin. — Math. — Nat. R. XXIII. — 1974. — № 2/3. — P. 219–223.
11. Delevsky Yu. P. Serological and topographic differences in erythrocytic antigenic markers of ABH-glycolipids and glycoprotein / Yu. P. Delevsky // Medicine and ... — 1999. — № 2 (5). — P. 17–23.
12. Delevsky Yu. P. On the nature of A₁ and A₂ antigenic differences: the role of glycoprotein and glycolipid agglutinogenic glycotopes in their formation / Yu. P. Delevsky, N. Dimitrova, V. Delevskaya // Медицина и ... — 2003. — № 1 (19). — С. 23–28.
13. Koichiro Kishi. Isoelectric analysis of gene-associated L-galactosyl-transferases in human serum and saliva / Kishi Koichiro, Takizawa Hisao, Iseki Shoei // Proc. Jap. Acad. — 1977. — В-53 (4). — P. 172–177.
14. Qualitative differences in the enzymes produced by human A¹ and A² genes / H. Schachter, M. A. Michaels, C. A. Tilley et al.: abstract of volunteer papers «AABB-JSBT, International transfusion congress proceedings of the simultaneous sessions». — Washington. — 1972. — P. 16.
15. Yrothans K. Conditions affecting the performance of the lymphocyte cytotoxicity test / K. Yrothans, K. Rauckman, D. Amos // Transplantation. — 1971. — № 11. — P. 145–150.