

Никитина Е.А.

НАСЛЕДОВАНИЕ ГРУПП КРОВИ

Учебно - методическое пособие



СОДЕРЖАНИЕ

	Стр.
Предисловие.	3
История открытия групп крови.	5
Антигенные системы крови.	16
Гемолитическая болезнь новорожденных.	79
Решение задач по теме «Наследование групп крови»	87
Рекомендуемая литература.	100

ПРЕДИСЛОВИЕ

Тема «Наследование групп крови» является составной частью дисциплин «Генетика», «Экологическая генетика», «Генетика человека».

Цель изучения темы: формирование естественно-научного мировоззрения на примере закономерностей наследования признаков; формирование научного понимания неразделимого участия наследственных и средовых факторов в становлении человеческой индивидуальности.

Задачи изучения темы:

- ознакомить студентов с современными представлениями о работе генетического аппарата, генетической регуляции функций организма;
- ознакомить студентов с современными достижениями в области медицинской генетики;
- сформировать представление о роли генетических факторов в этиологии различных патологических состояний;
- сформировать представление о роли и месте изучаемой темы в курсе генетики, показать применение получаемых результатов в медицинской практике;
- сформировать компетентности в использовании практических методов анализа генетических данных.

В настоящем пособии представлены методические разработки по изучению темы «Наследование групп крови» для студентов РГПУ им. А.И. Герцена, обучающихся по направлениям «Биология», «Педагогическое образование», «Экология и природопользование».

В данном пособии нашли отражение современные научные представления о генотипе как сложной системе взаимодействующих генов, а также о генетических механизмах отдельных клинических симптомов и заболеваний, значении генетического подхода к анализу индивидуальных особенностей организма и возможностей генетического анализа молекулярных механизмов, лежащих в основе формирования организма как единого целого; роли медицинской генетики как фундамента современной медицины и ее значении в понимании этиологии и патогенеза заболеваний человека. Теория излагается на уровне, соответствующем Федеральному государственному образовательному стандарту дисциплин «Генетика», «Общая и экологическая генетика», «Генетика с основами молекулярной биологии».

Изучение темы «Наследование групп крови» базируется на знаниях о закономерностях наследования и изменчивости живых организмов, а также об особенностях реализации наследственной информации на клеточном, молекулярном, организменном и популяционном уровнях, полученных студентами при изучении предшествующих разделов генетики. Это позволяет проводить внутрипредметные связи и логически структурировать учебный материал.

Изучение антигенных систем крови имеет огромное значение. Кроме практического применения при переливаниях крови, трансплантациях, эти знания позволяют лучше понять многие важные аспекты функционирования

человеческого организма. Изучение наследования групп крови вносит большой вклад в понимание механизмов генной экспрессии. Изучение антигенов эритроцитов также необходимо для понимания физиологии клеток крови. Нарушения антигенных систем могут быть связаны с морфологическими и функциональными изменениями эритроцитов. Сведения о различной частоте антигенов у разных народов, представляют исключительный интерес для антропологии и этнографии. Данные о наследовании групп крови могут быть широко использованы в судебной и клинической медицине. С учетом этих требований изучение темы «Наследование групп крови» предполагает установление межпредметных связей со смежными биологическими дисциплинами (цитологией, биохимией, эволюционным учением, анатомией, физиологией, антропологией), знание которых необходимо для понимания генетических закономерностей.

Прикладной аспект изучения темы «Наследование групп крови» направлен на закрепление студентами теоретического материала путем решения генетических задач, а также на овладение практическими методами анализа генетических данных. В пособии приводится большое количество задач с образцами решения, а также список рекомендуемой литературы.

ИСТОРИЯ ОТКРЫТИЯ ГРУПП КРОВИ

История переливания крови своими корнями уходит в глубь веков. Люди издавна оценили значение крови для жизнедеятельности организма, и первые мысли о применении крови с лечебной целью появились задолго до нашей эры. В древности в крови видели источник жизненной силы и с ее помощью искали исцеления от тяжелых болезней. Значительная кровопотеря служила причиной смерти, что неоднократно подтверждалось в ходе войн и стихийных бедствий. Все это способствовало возникновению идеи о перемещении крови из одного организма в другой.

Имеются сведения, что еще во время древнеегипетских войн за войсками гнали стада баранов для использования их крови при лечении раненых воинов. В древности были попытки использовать кровь для лечения различных заболеваний, так как по существующему в то время представлению в крови человека была заключена душа. Применяемая для лечения кровь употреблялась внутрь. Гиппократ (460 — 370 г. до н. э.) предлагал лечить этим методом душевные болезни, он писал о полезности смешивать соки больных людей с кровью здоровых и рекомендовал пить кровь здоровых людей больным эпилепсией, душевнобольным. Все это нашло отражение и в классических литературных произведениях. Одиссей у Гомера давал пить кровь теньям подземного царства, чтобы вернуть им речь и сознание. В произведении Овидия «Метаморфозы» (I — II век н. э.) Медея предлагает дочерям Пелея выпустить кровь отца-старца и наполнить его сосуды кровью юношей. У историков древнего Рима — Плиния (*Naturae Historiae*), Цельсия (*De re medica*) имеются сообщения, что эпилептики и старики пили кровь умирающих гладиаторов для лечения и омоложения.

Гален (129 (131) – ок. 200) (рис. 1) на основе наблюдений отсутствия крови в левых отделах сердца убитых животных и гладиаторов, а также обнаруженных им при анатомировании трупов недоношенных младенцев отверстия в межжелудочковой перегородке создал первую в истории физиологии теорию кровообращения (по ней считалось, в частности, что артериальная и венозная кровь — жидкости суть разные, и коль первая «разносит движение, тепло и жизнь», то вторая призвана «питать органы»).



Рис. 1. Гален (129 (131) – ок. 200).

Итальянский историк П. Виллари (1827 - 1917) описывает необычный факт о «переливании» крови, произведенном папе Иннокентию VIII для омоложения (1492 г.). Врач взял кровь у трех мальчиков десяти лет, чтобы приготовить эликсир для папы. Этот эксперимент закончился печально: дети погибли от анемии, папа — от старости.

В Средние века исследователи вплотную приблизились к переливанию крови. Упоминание о переливании крови имеется в трудах А. Либавия (1540 - 1616), опубликованных в 1615 г., где он описывает процедуру переливания крови с помощью серебряной канюли, образующей соустье между артерией животного и веной больного. Подобные эксперименты также приписываются итальянскому врачу Дж. Кардано (1501 — 1576). Однако нет документированных данных, подтверждающих, что такое переливание крови производилось.

Новый этап в истории переливания крови начинается открытием в 1628 г. Уильямом Гарвеем (1578 — 1657) двух кругов кровообращения (рис. 2). Он окончательно отверг «приливно-отливную» схему движения крови Галена и описал замкнутую систему кровообращения с ее малым и большим кругом. С этого момента благодаря правильному пониманию принципов движения крови в живом организме вливание лечебных растворов и переливание крови получило анатомо-физиологическое обоснование.

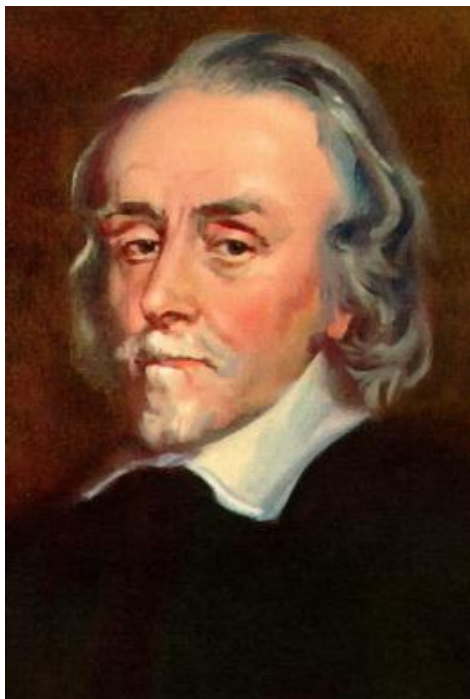


Рис. 2. Уильям Гарвей (1578 — 1657).

В 1654 г. врач Ф. Фолли (1624 – 1685) из местечка Поппи в Италии отправил письмо правителю Тосканы, в котором предлагал производить переливание крови от людей с помощью серебряных или золотых канюль. Письмо осталось без ответа. Только в 1935 г. участники I Международного конгресса по переливанию крови отдали должное этой идее и прикрепили мемориальную доску на доме, где жил Фолли.

Экспериментальные работы по переливанию крови в XVII в. проводились английскими естествоиспытателями: К. Поттером (1638), Ж. Кларком (1657), Ф.

Коксом (1665), французскими – А. Бюрдело (1667), Р. Габе (1667), итальянскими – Г. Касини (1668), И. Маньяни (1668), немецкими – Д. Майором (1667), М. Этмюллером (1682), Б. Кауфманом (1683), М. Пурманном (1684).

Первое официально зарегистрированное переливание крови животным осуществлено англичанином Ричардом Лоуэром (1631 — 1691). В 1665 г. он перелил кровь собаке: выпустил из ее шейной вены кровь, довел собаку до судорог и влил ей кровь другой собаки. Через несколько часов собака ожила и вела себя, как обычно (рис. 3). На основании результатов эксперимента он считал, что переливание крови может быть осуществлено при остром кровотечении. Ему также принадлежит приоритет первых опытов по внутривенному вливанию лечебных растворов. В вены собакам он вводил вино, пиво и молоко. Эти опыты дали толчок к целой серии экспериментов по замещению крови.



Рис. 3. Переливание крови у собак.

Первое в истории медицины успешное переливание крови животных человеку было осуществлено придворным врачом Людовика XIV Жаном-Батистом Дени, впоследствии ставшим профессором медицины (рис. 4). 15 июня 1667 г. он вместе с хирургом Эммерецем перелил около 270 мл артериальной крови ягненка душевнобольному юноше, находящемуся в очень тяжелом состоянии после «лечебных» кровопусканий. Переливание оказалось успешным, больной поправился. Наступившее улучшение в состоянии пациента дало повод к дальнейшим попыткам производить трансфузию крови больным, и Дени стал очень активным пропагандистом переливания крови. Однако четвертый больной, которому Дени перелил кровь ягненка вторично, умер при известных современной медицине симптомах гемолитического шока. Дени впервые подробно описал это осложнение, его наблюдения были позднее подтверждены и другими авторами. Ему не удалось изменить господствующее в то время отрицательное отношение к этой операции. За врачебные действия, приведшие к смерти больного, Дени был привлечен к суду, а переливание

крови без особого разрешения медицинского факультета Парижского университета с тех пор не допускалось.



Рис. 4. Переливание крови от человека к человеку.

В XVII веке в Европе было сделано около 20 подобных переливаний крови, многие оказались неудачными. Это привело к тому, что палата депутатов Франции приняла в 1670 г. указ о запрещении экспериментов по переливанию крови. В 1675 г. Ватикан издал запретительный эдикт на переливания крови. Запрет на длительное время затормозил изучение данного вопроса.

В 1795 г. в США американский врач Филипп Синг Физик (1768 – 1837) проводит первую трансфузию крови от человека к человеку, но информацию об этом нигде не публикует.

Переливания крови человеку от человека появились на регулярной основе в начале XIX века в Англии. Первое переливание крови человеку от человека осуществил 25 сентября 1818 г. английский профессор акушерства и гинекологии Джеймс Бланделл (1790 — 1878) (рис. 5).



Рис. 5. Джеймс Бланделл (1790 — 1878).

Он произвел переливание крови роженице, умиравшей от кровопотери, используя в качестве донора мужа пациентки. Всего же он и его ученики произвели 10 трансфузий крови при кровопотере у рожениц, из которых 5

удалось спасти, причем кровь бралась от родственников больных и врачей больницы. Он предложил специальный аппарат для переливания крови, состоящий из воронки для сбора крови, шприца, фильтра и канюли для введения в вену больного. Особенность техники, примененной Дж. Бланделлом, заключалась в том, что в специально сконструированном аппарате кровь подогревалась и тем замедлялась ее свертываемость. Следует особо отметить интересный факт, подмеченный Бланделлом при его переливаниях крови. В некоторых случаях после вливаний первых порций крови у больного наступало беспокойство, подергивание губ и век. Он сделал из этого наблюдения вывод о возможности подбора крови, пользуясь наблюдением за больным, и рекомендовал при появлении этих признаков сразу же переливание крови прекращать и приступать к переливанию крови от другого донора. Роль Бланделла в развитии переливания крови огромна. Несмотря на довольно длительный период экспериментирования, ни один из его больных не умер от осложнений. В 1824 г. он опубликовал труд «Физиологические исследования о переливании крови».

Очень большой вклад в развитие учения о переливании крови внесли русские врачи XIX века. В отечественной литературе первые предложения о переливании крови больным появились в работах профессора Кронштадтского врачебного училища М.Х. Пекена (1755 - 1819) в 1787 г. Первое теоретическое обоснование переливания крови (1830) принадлежит профессору Медико-хирургической академии в Петербурге С.Ф. Хотовицкому (1794 - 1885).

20 апреля 1832 г. петербургский акушер А.М. Вольф перелил кровь женщине, умиравшей после родов от маточного кровотечения, что привело к полному выздоровлению больной (рис. 6). Но в остальных 6 случаях больные умерли от осложнений.



Рис. 6. Переливание крови роженице.

В 1846 г. в «Военно-медицинском журнале» появилась статья И.В. Буяльского (1789 – 1866) о значении переливания крови. Он настаивал на применении переливания крови при лечении раненых. В 1847 г. прозектор

Московского университета И.М. Соколов (1816 – 1872) впервые перелил сыворотку крови человека больному холерой. В 1848 г. в книге «Трактат о переливании крови, как единственном во многих случаях спасти угасающую жизнь» профессор физиологии Московского университета А.М. Филомафитский (1807 – 1849) (рис. 7) блестяще обосновал значение переливания крови при кровопотере и предложил свой аппарат, где кровь из стеклянного стаканчика поступает в вену больного человека самотеком. А.Н. Прозоров в 1872 г. первый в мире перелил 400 мл дефибринированной крови отравленному окисью углерода с очень хорошим лечебным эффектом.



Рис. 7. Алексей Матвеевич Филомафитский (1807 – 1849).

Но не все переливания крови заканчивались выздоровлением, многие больные погибали по непонятным для врачей причинам. В конце XIX в. А. Шмидт проводил опыты по изучению механизма свертывания крови, П. Эрлих, И.И. Мечников, Е.С. Лондон, Л.А. Тарасович наблюдали гемолиз эритроцитов при смешивании их с сывороткой крови различных животных. Медицина вплотную подошла к выяснению причин несовместимости человеческой крови. Тогда уже было широко распространено учение об иммунитете, согласно которому при попадании в организм чужеродных белков (антигенов) происходит образование защитных веществ (антител) с последующей фиксацией, склеиванием и уничтожением антигенов. Оказалось, что склеивание (агглютинация) эритроцитов перелитой крови и есть одно из проявлений иммунитета — защиты организма от проникновения чужеродных белков.

Величайшее открытие в этой области сделал австрийский ученый Карл Ландштейнер (1868 – 1943) (рис. 8).

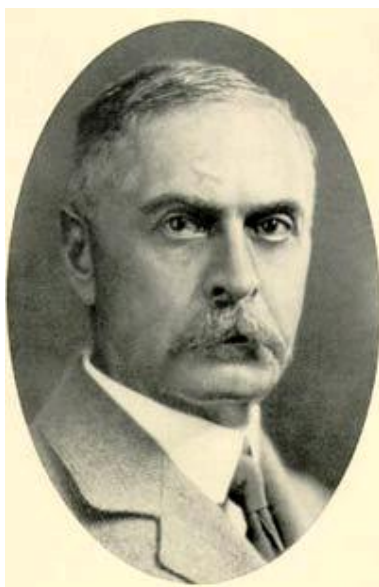


Рис. 8. Карл Ландштейнер (1868 – 1943).

Он предположил, а затем доказал наличие двух реагирующих веществ в эритроцитах и двух, способных вступать с ними в контакт, в плазме. Вещества, содержащиеся в эритроцитах, являются антигенами (изоагглютиногенами), а вещества плазмы или сыворотки, вступающие с ними в контакт и вызывающие агглютинацию, — антителами (изоагглютинидами). При встрече «одноименных» антигенов и антител происходит склеивание эритроцитов (агглютинация). В 1900 г. К. Ландштейнер опубликовал статью "К познанию антиферментного литического и агглютинирующего действия сыворотки крови и лимфы", в примечании к которой раскрывалась сущность одного из его крупнейших открытий: изогемагглютинация — агглютинация эритроцитов, наступающая при действии сыворотки крови, содержащей изоагглютинины, на эритроциты с соответствующими изоантигенами. В 1901 г. К. Ландштейнер опубликовал статью «Об агглютинирующей способности нормальной человеческой крови», в которой приводит результаты изогемагглютинации при смешивании в разных комбинациях эритроцитов и сыворотки крови 6 здоровых мужчин (самого К. Ландштейнера и его сотрудников), эритроцитов и сыворотки крови 6 здоровых родильниц, 10 здоровых людей, 2 больных (гемофилией и пурпурой), сыворотки крови 5 здоровых родильниц и эритроцитов 6 образцов плацентарной крови (этих же и других родильниц). На основании анализа результатов реакции изогемагглютинации К. Ландштейнер доказал наличие в сыворотке крови здоровых и больных людей двух гемагглютининов, которые агглютинируют эритроциты других индивидуумов, но не собственной крови. К. Ландштейнер приходит к следующему выводу: "В некотором числе случаев (группа А) сыворотка реагирует с кровяными тельцами другой группы (В), но не с группой А, в то время как кровяные тельца группы А будут взаимодействовать подобным же образом с сывороткой В. В третьей группе (С) сыворотка агглютинирует кровяные тельца групп А и В, в то время как кровяные тельца С не будут взаимодействовать с сыворотками А и В. Можно в итоге сказать следующее, что в этих случаях имеются по меньшей степени два различных вида агглютининов, один - в А, другой в В, оба вместе -

в С." Обратив внимание на то, что собственная сыворотка крови не дает агглютинации со «своими» эритроцитами, ученый сделал вывод, известный сегодня как непреложное правило Ландштейнера: «В организме человека антиген группы крови (агглютиноген) и антитела к нему (агглютিনিны) никогда не сосуществуют». К. Ландштейнер впервые на основании реакции изогемагглютинации выделил три группы крови - А, В и С. Выделение трех групп крови основано на наличии в сыворотке крови агглютенинов, а не на присутствии в эритроцитах агглютиногенов.

В 1902 г. появилась статья А. фон Декастелло (1872 - 1960) и А. Штурли (1873 - 1964) "Об изогглютенинах в сыворотке здоровых и больных людей", в которой они подтвердили закономерности, установленные К. Ландштейнером о наличии 3 групп крови по агглютинирующим свойствам сыворотки. Кроме того, они впервые выявили еще одну группу крови (с частотой 2,58 %), которая характеризовалась тем, что сыворотка крови не содержала изогглютенинов, а эритроциты агглютинировались сыворотками крови групп А, В и С. Этот вариант групп крови авторы считали исключением из правила Ландштейнера, по их описанию речь идет о IV группе крови по системе АВ0.

В 1907 г. чешский врач Ян Янский (1873 - 1921) (рис. 9), исследовавший в психоневрологической клинике Карлова Университета (Прага) влияние сыворотки крови психически больных на кровь экспериментальных животных и изучивший с этой целью образцы крови более чем 3000 больных, открыл четвертую группу крови – АВ.



Рис. 9. Ян Янский (1873 - 1921).

Я. Янский на основании своих исследований доказал, что IV группа крови, описанная впервые А. Декастелло и А. Штурли в 1902 г., является не исключением, а закономерной, но редкой группой крови. Он описал все возможные варианты гемагглютинации, подтвердил наличие четырех групп крови у человека и создал их первую полную классификацию, обозначив римскими цифрами от I до IV. Результаты своих исследований Я. Янский опубликовал в 1907 г. в работе «Гематологические исследования психически больных».

В 1910 г. американец В.Л. Мосс (1876 – 1957), исследовав 213 человек, также обнаружил четвертую группу крови. Оба эти автора дали каждый свою классификацию групп, причем Я. Янский поставил вновь открытую группу на последнее место, назвав ее четвертой, Мосс, наоборот, поставил ее на первое место, а первую группу Ландштейнера переставил на последнее место. Получились две разные классификации.

В 1910 г. по предложению польского врача и микробиолога Л. Хиршфельда (1884 — 1954) эритроцитарные антигены, с которыми реагируют обнаруженные К. Ландштейнером агглютинины, стали обозначать как агглютиногены А и В, и появилась буквенная номенклатура антигенной системы АВ0.

Наличие нескольких классификаций послужило причиной путаницы в литературе, особенно при сличении работ, это вело к ошибкам в самих работах, а иногда даже было причиной осложнений при операциях. Американская ассоциация иммунологов, патологов и бактериологов на съезде в 1921 г. признала необходимым пользоваться единой классификацией и в качестве таковой рекомендовала классификацию Янского. В 1928 г. гигиеническая комиссия Лиги Наций приняла буквенную номенклатуру Л. Хиршфельда. В настоящее время буквенное обозначение принято во всем мире.

Эти экспериментальные исследования позволили выявить группы крови человека, после чего появилась возможность избежать смертельных осложнений, связанных с переливанием несовместимой крови. Американский хирург Дж. Крайл (1864 - 1943) первым применил учение о группах крови в практике переливания крови в 1908 – 1909 гг. (произвел 61 переливание совместимой крови) (рис. 10).



Рис. 10. Джордж Крайл (1864 - 1943).

До 1914 г. групповая система Ландштейнера так же, как классификация групп крови Янского и Мосса, не получила должной оценки. Первая мировая война изменила ситуацию. Переливание крови оказалось востребованным и широко распространилось как эффективный лечебный метод, спасший многие жизни раненных и больных.

В 1917 году американский врач Робертсон имел уже немногочисленную группу доноров, кровь которых переливал раненым. Уже на первом послевоенном Всемирном конгрессе хирургов вопрос о переливании крови был поставлен программным. В 1919 - 1920 гг. при больших госпиталях и лечебных учреждениях США были созданы донорские группы, и переливание крови начинает применяться там при лечении раненных и больных. Несколько позднее в Лондоне, Риме и Париже создаются донорские центры. 20 июня 1919 г. В.Н. Шамов (1882 - 1962) (рис. 11) в присутствии известного хирурга профессора С.П. Федорова (1869 — 1936) сделал первое в СССР переливание крови с учетом изогемагглютинационных свойств крови донора и больного (реципиента). С помощью открытий Ландштейнера стало возможным подбирать совместимую кровь.



Рис. 11. Владимир Николаевич Шамов (1882 - 1962).

Удивительная разносторонность взглядов, широкий круг интересов, увлеченность, огромная трудоспособность и высокая результативность работ К. Ландштейнера не могли остаться незамеченными. В 1922 г. он получил престижное приглашение возглавить лабораторию в центре медицинских исследований Рокфеллеровского института в Нью-Йорке и переехал туда со своей семьей: женой Хелен Власто и сыном Е. Ландштейнером. Здесь при участии Ф. Левина (1900 - 1987) и А. Винера (1907 – 1976) им были открыты новые антигенные системы эритроцитов человека MNS (1927), P (1928), Rh (1940).

В 1930 г. за открытие групп крови К. Ландштейнеру была вручена Нобелевская премия. На торжественной церемонии вручения он высказал предположение, что открытие новых антигенов в клетках человека будет продолжаться до тех пор, пока исследователи не убедятся, что на земле нет двух совершенно тождественных в антигенном отношении людей.

Книга К. Ландштейнера «Специфичность серологических реакций», опубликованная в 1936 г., послужила основой иммунохимии. В 1939 г., в возрасте 70 лет, он получил почетную в Рокфеллеровском институте должность «Заслуженный профессор в отставке», но продолжал работать. За открытие и изучение системы антигенов Rh А. Винер, К. Ландштейнер, Ф. Левин и Дж. Махони получили премию Альберта Ласкера в области клинических медицинских исследований (1946). В мае 2005 г., в ходе 58 сессии Всемирной ассамблеи здравоохранения, в Женеве было принято решение 14 июня (день рождения Карла Ланштейнера), ежегодно проводить Всемирный день донора крови.

Когда К. Ландштейнер обосновывал свою гипотезу серологической идентификации, он еще не знал, что группы крови наследуются. Дело в том, что законы наследования, открытые Грегором Менделем, после опубликования в 1866 г. были надолго забыты. В 1900 г. работы Менделя вновь привлекли внимание, проблемы наследственности стали вызывать большой интерес, и в 1910 г. Эмиль фон Дунгерн (1867 – 1961) впервые высказал предположение о наследовании групп крови.

Методология К. Ландштейнера оказалась чрезвычайно плодотворной. За относительно короткий для истории период времени - 50 лет, на основе сформулированных им принципов открыто более 200 антигенов эритроцитов, лейкоцитов и других клеток крови, а также белков плазмы.

В последующие годы в эритроцитах людей обнаружили ряд новых антигенов, новые варианты агглютиногена А (А, А₂, А_m и т.д.), а также новые антигенные системы (Льюис, Келл - Челлано, Кидд, Даффи, Лютеран и др.).

Неоценимый вклад в развитие учения о группах крови внесли Р. Рейс, Р. Сэнжер, Р. Кумбс, Ж. Доссе, российские ученые: Н.И. Блинов, Н.В. Попов, Р.М. Уринсон, Т.Г. Соловьева, П.Н. Косяков, М.А. Умнова, А.И. Башлай, Е.А. Зотиков, Ю.М. Зарецкая, И.Л. Чертков и другие.

Группы крови имеют огромное значение не только в медицине, но и в биологии человека. Групповые полисахариды, как структурный элемент мембраны эритроцитов, обеспечивают транспорт белков и ферментов. Они связаны с пока еще мало изученными органоспецифическими антигенами важнейших желез внутренней секреции, обеспечивают устойчивость человека во внешней среде как вида в целом. Групповые антигены лимфоцитов (HLA), являясь антигенами гистосовместимости, обеспечивают иммунологический гомеостаз, реализуют аутоиммунные и аллоиммунные реакции организма, обуславливают невосприимчивость к заболеваниям. Их в обязательном порядке учитывают при пересадке почки, костного мозга и других тканей.

АНТИГЕННЫЕ СИСТЕМЫ КРОВИ

Кровь выполняет защитную функцию, являясь важнейшим фактором иммунитета. Иммуный ответ происходит при попадании в организм чужеродных антигенов, а также при аутоиммунных реакциях на собственные антигены. Изоантигены (внутривидовые антигены) – антигены, происходящие от одного вида организмов, но генетически чужеродные для каждого индивидуума. Антигены эритроцитов человека являются структурными образованиями, расположенными на внешней поверхности мембраны эритроцитов, обладающими способностью взаимодействовать с соответствующими антителами и образовывать комплекс антиген – антитело. При попадании в организм антигена, отсутствующего у данного индивида, создаются предпосылки для выработки антител и развития аллосенсибилизации. Синтез антител может наблюдаться в ответ на гемотрансфузии и беременность. При последующих гемотрансфузиях может произойти взаимодействие антигенов эритроцитов доноров и антител реципиентов *in vivo*, что приводит к посттрансфузионному осложнению. Часть антигена, непосредственно взаимодействующая с антителом, называется антигенной детерминантой. Одна молекула антигена может содержать одну или несколько антигенных детерминант. Свойство антигенов взаимодействовать со специфическими антителами используется для диагностики антигенов и антител *in vitro*. При этом их взаимодействие проявляется в виде реакции агглютинации эритроцитов антителами и появлении агрегатов эритроцитов.

Антигены эритроцитов являются по биохимической природе протеинами, гликопротеинами или полисахаридами. Антигены эритроцитов выполняют следующие функции:

1. Участвуют в переносе веществ в клетку, являясь каналами для транспорта.
2. Являются рецепторами экзогенных лигандов, вирусов, бактерий.
3. Участвуют в адгезии различных молекул.
4. Являются энзимами.
5. Поддерживают структуру мембраны эритроцитов.

Гены полисахаридных антигенов кодируют специфические гликозилтрансферазы – ферменты, присоединяющие различные сахара к полисахаридным цепям – предшественникам. Гены белковых антигенов эритроцитов кодируют полипептиды, которые сами встраиваются в мембрану эритроцита и формируют антигенные детерминанты. Ряд антигенов представлен только на эритроцитах (Резус, Келл), другие же экспрессируются и в некроветворных тканях.

Схематическое строение антигенов эритроцитов и их расположение на мембране эритроцитов представлено на рис. 12.

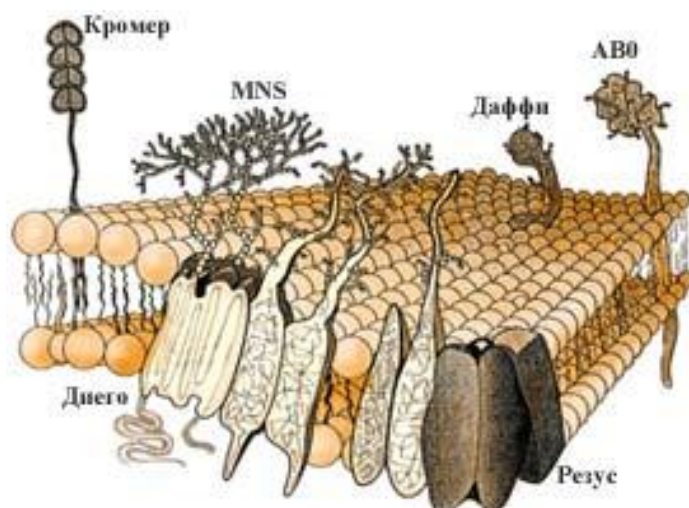


Рис. 12. Модель мембраны эритроцита со встроенными молекулами групп крови разных систем.

Антигены разных систем имеют различное расположение на мембране эритроцита (рис. 13).

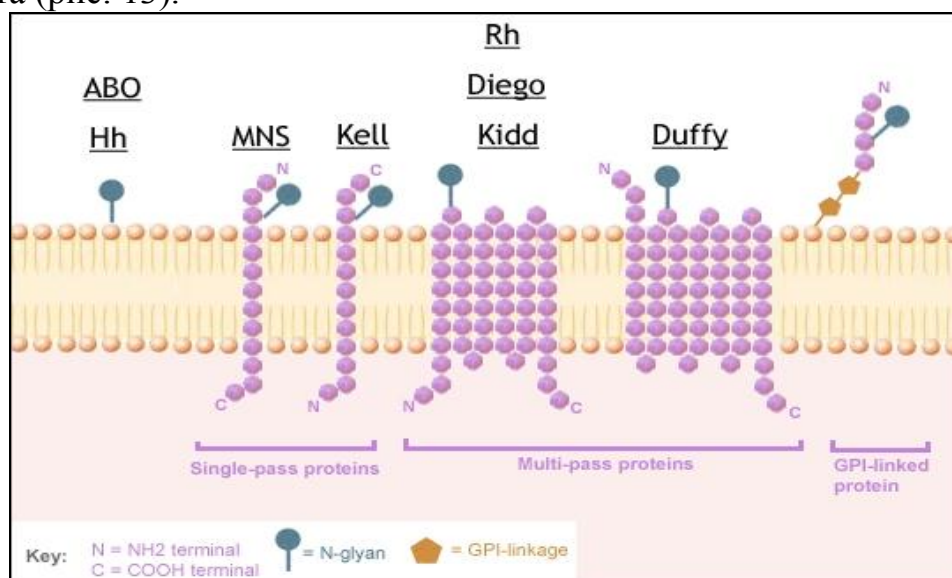


Рис. 13. Расположение различных антигенов на мембране эритроцита.

Иммунные реакции могут также вызывать нуклеиновые кислоты и липиды, входящие в состав липидо-белковых комплексов. Каждый антиген регулирует синтез соответствующего антитела.

Антитела (иммуноглобулины) представляют собой растворимые гликопротеины со сложной четвертичной структурой, присутствующие в сыворотке крови, тканевой жидкости или на клеточной мембране, которые распознают и связывают антигены. В большинстве случаев антитела синтезируются В-лимфоцитами в результате иммунизации организма антигенами (например, при инфекциях). Антитела используются иммунной системой для идентификации и нейтрализации чужеродных объектов. Антитела выполняют две функции: антиген-связывающую функцию и эффекторную (например, запуск классической схемы активации комплемента и связывание с клетками), являются важнейшим фактором специфического гуморального иммунитета.

Семейство иммуноглобулинов у высших позвоночных включает в себя несколько классов (изотипов), различающихся величиной, зарядом, последовательностью аминокислот, содержанием углеводов. У человека их известно пять (G, M, A, D, E). Структурно-функциональными единицами иммуноглобулинов являются мономеры, состоящие из длинных (тяжелых – H) и коротких (легких – L) полипептидных цепей, связанных между собой дисульфидными связями. Оба типа цепей имеют константные (C) и переменные (V) участки. Основные различия между переменными областями антител разной специфичности сосредоточены в определенных положениях полипептидной цепи - т.н. гиперпеременных участках; их четыре в тяжелых и три в легких цепях. Эти участки принимают участие в контакте с антигеном, что и определяет специфичность антител. Посредине тяжелых цепей иммуноглобулинов имеется т.н. шарнирная область с межцепевыми дисульфидными связями, длины которых неодинаковы у разных классов этих белков. Шарнирная область чувствительна к протеолитическим ферментам. При расщеплении ими иммуноглобулин распадается на два идентичных F_{ab} -фрагмента и один F_c -фрагмент. F_{ab} -фрагмент состоит из четырех доменов. Два из них принадлежат легкой цепи, два других - N-концу тяжелой цепи. F_{ab} -фрагменты определяют способность к связыванию с антигеном. F_c -фрагмент состоит из четырех или шести доменов двух тяжелых цепей и определяет такие свойства иммуноглобулинов, как связывание им комплемента, возможность проникать через плаценту, присоединяться к клеткам и фиксироваться в коже. Благодаря высокой подвижности в шарнирной области, F_{ab} - и F_c -фрагменты обладают определенной свободой вращения относительно друг друга. Такая гибкость позволяет молекулам иммуноглобулинов оптимально присоединяться к антигенам, имеющим разное пространственное строение. Область, контактирующая с антигеном (паратоп, или активный, антигенсвязывающий центр), располагается на N-конце F_{ab} -фрагментов; она представляет собой более или менее глубокую полость, стенки которой сформированы аминокислотными остатками гиперпеременных участков легкой и тяжелой цепей. У молекул IgG, IgD, IgE и IgA 2 активных центра, у молекул IgM - 10.

Антитела различных групп крови относятся к иммуноглобулинам классов G или M.

Имуноглобулин G (IgG) — мономер, доминирующий среди других изотипов иммуноглобулинов у взрослых в кровяном русле, легко диффундирующий из крови в ткани, единственный из иммуноглобулинов способен преодолевать плацентарный барьер и обеспечивать гуморальный иммунитет новорожденных первых месяцев жизни (рис. 14).

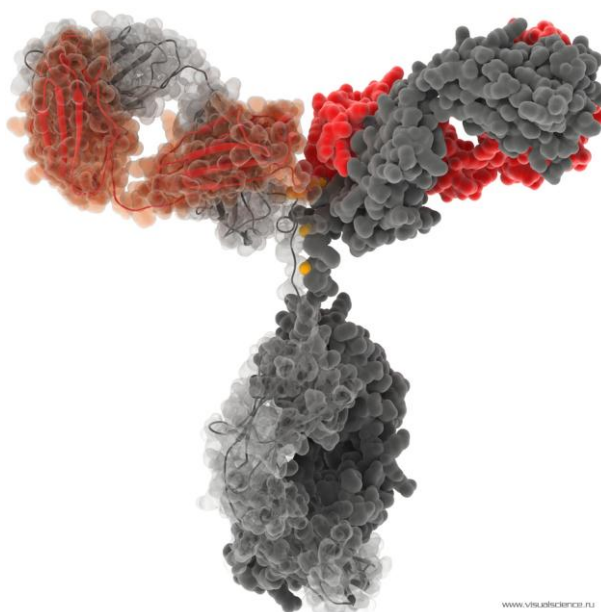


Рис. 14. Трехмерная модель иммуноглобулина G.

Каждая молекула IgG состоит из двух идентичных легких и двух тяжелых цепей (рис. 15). При расщеплении папаином молекула IgG распадается на три части - два идентичных Fab-фрагмента и один Fc-фрагмент. Дополнительные порции материнского, содержащегося в молозиве IgG, поступают в кровоток новорожденного через слизистую оболочку кишечника. IgG составляют основную массу антител при иммунном ответе на повторную встречу с тем же антигеном. IgG обеспечивает наиболее эффективную антибактериальную и антитоксическую защиту организма, действуя и в крови, и в тканях. Класс IgG подразделяется на четыре подкласса (IgG1, IgG2, IgG3, IgG4).

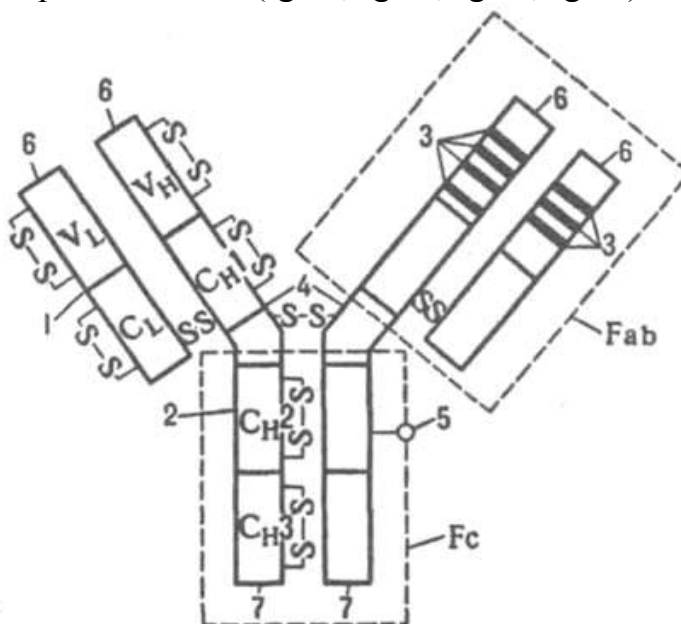


Рис. 15. Схема строения иммуноглобулина G: 1 - легкая цепь; 2 - тяжелая цепь; 3 - гипервариабельные участки; 4 - шарнирная область; 5 - остаток олигосахарида; 6 - N-концы; 7 - C-концы; V_L и V_H - соотв. вариабельные домены легкой и тяжелой цепей; C_{H1} , C_{H2} и C_{H3} - постоянные домены тяжелой цепи; пунктиром обведены Fab- и Fc-фрагменты.

Иммуноглобулин М (IgM) — пентамер, состоящий из пяти четырехцепочечных структур, (называют еще макроглобулином из-за высокой молекулярной массы). IgM синтезируется раньше других классов в онтогенезе, может продуцироваться в организме плода в ответ на внутриутробную инфекцию. У взрослых иммуноглобулины этого изотипа первыми появляются на самых ранних стадиях гуморального иммунного ответа на инфекцию. Из-за больших размеров молекулы IgM обычно не покидают кровяного русла, но играют ведущую роль в антибактериальной защите кровяного русла от попадающих туда бактерий. Молекулы IgM состоят из пяти субъединиц (рис. 16), напоминающих молекулу IgG и соединенных друг с другом дисульфидными связями (такие иммуноглобулины называют полимерными). Каждая молекула IgM имеет по одной J-цепи (молекулярная масса около 15000), которая присоединена дисульфидными связями к тяжелым цепям и участвует в образовании молекулы IgM из субъединиц.

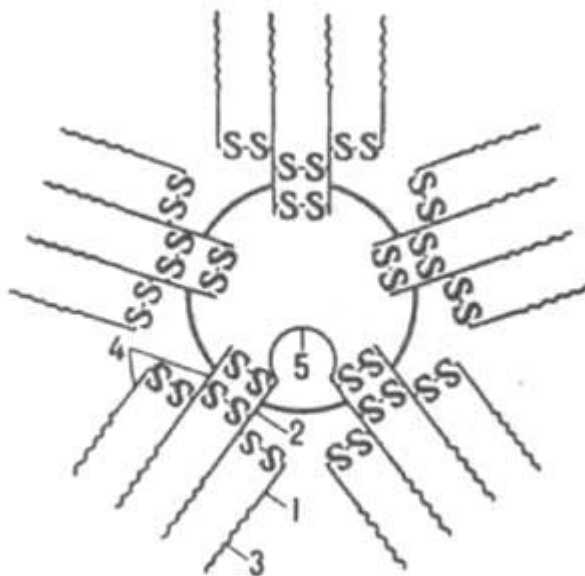


Рис. 16. Упрощенная схема строения иммуноглобулина М: 1 - легкая цепь; 2 - тяжелая цепь; 3 - вариабельная область; 4 - постоянные области легкой и тяжелой цепей; 5 - J-цепь.

Классификация антител по антигенам.

- антиинфекционные или антипаразитарные антитела, вызывающие непосредственную гибель или нарушение жизнедеятельности возбудителя инфекции либо паразита.
- антитоксические антитела, не вызывающие гибели самого возбудителя или паразита, но обезвреживающие вырабатываемые им токсины.
- т.н. «антитела-свидетели заболевания», наличие которых в организме сигнализирует о знакомстве иммунной системы с данным возбудителем в прошлом или о текущем инфицировании этим возбудителем, но которые не играют существенной роли в борьбе организма с возбудителем (не обезвреживают ни самого возбудителя, ни его токсины, а связываются со второстепенными белками возбудителя).

- аутоагрессивные антитела, или аутологичные антитела, аутоантитела — антитела, вызывающие разрушение или повреждение нормальных, здоровых тканей самого организма хозяина и запускающие механизм развития аутоиммунных заболеваний.
- аллореактивные антитела, или гомологичные антитела, аллоантитела — антитела против антигенов тканей или клеток других организмов того же биологического вида. Аллоантитела играют важную роль в процессах отторжения аллотрансплантантов, например, при пересадке почки, печени, костного мозга, и в реакциях на переливание несовместимой крови.
- гетерологичные антитела, или изоантитела — антитела против антигенов тканей или клеток организмов других биологических видов. Изоантитела являются причиной невозможности осуществления ксенотрансплантации даже между эволюционно близкими видами (например, невозможна пересадка печени шимпанзе человеку) или видами, имеющими близкие иммунологические и антигенные характеристики (невозможна пересадка органов свиньи человеку).
- антиидиотипические антитела — антитела против антител, вырабатываемых самим же организмом. Причём это антитела не «вообще» против молекулы данного антитела, а именно против рабочего, «распознающего» участка антитела, так называемого идиотипа. Антиидиотипические антитела играют важную роль в связывании и обезвреживании избытка антител, в иммунной регуляции выработки антител. Кроме того, антиидиотипическое «антитело против антитела» зеркально повторяет пространственную конфигурацию исходного антигена, против которого было выработано исходное антитело. И тем самым служит для организма фактором иммунологической памяти, аналогом исходного антигена, который остаётся в организме и после уничтожения исходных антигенов.

Антигены, участвующие в реакции агглютинации, называются агглютиногенами; антитела, участвующие в реакции агглютинации, - агглютинидами.

Антигены обнаруживаются в форменных элементах крови. Так, установлено существование лейкоцитарных групп, объединяющих более 40 антигенов лейкоцитов. Однако наибольшее значение имеют эритроцитарные антигены. В эритроцитах каждого человека содержатся многочисленные групповые антигены, образующие независимые друг от друга групповые системы, которые состоят из одной или нескольких пар антигенов. Для групповой системы АВ0 постоянным признаком является наличие изоантигенов в эритроцитах и нормальных групповых антител (агглютининов) в плазме крови. Для других групповых систем характерно наличие только изоантигенов в эритроцитах; антител к этим изоантигенам в норме не бывает, однако они могут образоваться вследствие изоиммунизации, например, при переливании несовместимой крови или в период беременности, если плод унаследовал от отца антиген, отсутствующий у матери.

В основе определения групп крови лежит принцип специфического (комплементарного) взаимодействия между антигенами и антителами. Антигены и антитела – это вещества, способные к комплементарному связыванию с образованием комплексов [антиген–антитело]. Реакции между антигенами и антителами называются серологическими.

Группы крови – иммуногенетические признаки крови, определяемые индивидуальным для каждого человека набором групповых антигенов, или изоантигенов. На основании этих признаков кровь всех людей подразделяют на группы независимо от расовой принадлежности, возраста и пола. Принадлежность человека к той или иной группе крови является его индивидуальной биологической особенностью, которая начинает формироваться уже в раннем периоде внутриутробного развития и не изменяется в течение всей последующей жизни.

Большинство антигенов эритроцитов крови человека было открыто при изучении причин посттрансфузионных осложнений гемолитического типа или гемолитической болезни новорожденных и получило название по имени лиц, у которых была обнаружена данная патология.

К настоящему времени известно более 300 антигенов групп крови, объединенных в 29 систем в соответствии с закономерностями их наследования. Для большинства характерен множественный аллелизм.

Клиническая роль многочисленных антигенов эритроцитов крови человека неодинакова. Клиническое значение антигенов определяется способностью аллоантител к данным антигенам вызывать разрушение эритроцитов в организме реципиента. В этом аспекте первостепенное значение имеют антигены систем АВ0, Резус, Келл, Даффи, Кидд, MNS. Меньшее клиническое значение других антигенов эритроцитов объясняется низкой иммуногенностью антигенов. Однако все антигены эритроцитов могут вызвать выработку антител, поэтому изучение антигенного профиля эритроцитов и выявление возможной аллосенсибилизации донора и реципиента имеет первостепенное значение в трансфузиологии и акушерской практике.

Современная классификация антигенов эритроцитов.

В 1980 г. на конгрессе в Монреале Международное общество переливания крови (ISBT – International Society of Blood Transfusion) организовало группу из ведущих специалистов в области иммуногематологии и трансфузиологии по разработке и упорядочению систем антигенов эритроцитов. Предложенная классификация разделяет все антигены эритроцитов на системы, коллекции и серии.

Системы антигенов приведены в табл. 1. В соответствии с разработанной номенклатурой системам антигенов эритроцитов присвоены трехзначные номера от 001 и далее в порядке их открытия. Все антигены внутри системы также имеют соответствующие трехзначные номера. Каждый антиген имеет свой шестизначный номер: первые 3 цифры обозначают номер системы антигенов, вторые 3 цифры – порядковый номер антигена внутри системы (например, антиген D – 004001 или RH001или RH1). Цифровое обозначение не отменяет использование буквенного обозначения антигенов.

Системы антигенов эритроцитов

Название системы	ISBT символ системы	Номер системы	Количество антигенов в системе	Хромосома
AB0	AB0	001	4	9
MNS	MNS	002	43	4
P	P1	003	1	22
Rh	RH	004	48	1
Lutheran	LU	005	19	19
Kell	KEL	006	24	7
Lewis	LE	007	6	19
Duffy	FY	008	6	1
Kidd	JK	009	3	18
Diego	DI	010	21	17
Yt (Cartwright)	YT	011	2	7
Xg	XG	012	1	X
Scianna	SC	013	4	1
Dombrock	DO	014	5	12
Colton	CO	015	3	7
Landsteiner-Wiener	LW	016	3	19
Chido-Rodgers	CH/RG	017	7	6
Hh	H	018	1	19
Kx	XK	019	1	X
Gebrich	GE	020	7	2
Cromer	CROM	021	14	1
Knops	KN	022	8	1
Indian	IN	023	2	11
Ok	OK	024	1	19
Raph	RAPH	025	1	11
JMH	JMH	026	1	15
I	I	027	1	6
Globoside	GLOB	028	1	3
GIL	GIL	029	1	9

В соответствии с приведенной классификацией антиген H выделен в отдельную систему и не является больше антигеном системы AB0. Антигены системы Auberger объединены с системой антигенов эритроцитов Lutheran. Антигены системы Wright включены в систему Diego. Такие перемещения антигенов произошли в результате изучения генов, кодирующих антигены, т.к. основной признак, объединяющий антигены эритроцитов в систему, - общность контролируемых их генов. При перемещении антигенов из одной системы в другую порядковый номер антигена остается свободным и не присваивается другому антигену. Поэтому в нумерации антигенов внутри системы иногда имеются пропуски.

Коллекции антигенов содержат антигены, которые биохимически и серологически связаны на уровне фенотипа, но не отвечают требованиям, предъявляемым к системам антигенов в отношении общности контролирующих их генов. Коллекции обозначают буквами или номерами от 205 до 211 (табл. 2).

Таблица 2.

Коллекции антигенов эритроцитов

Коллекция			Антигены		
Номер	Название	Символ	Номер	Символ	Встречаемость, %
205	Cost	COST	205001	Cs ^a	95
			205002	Cs ^b	34
207	Ii	I	207002	i	Редко
208	Er	ER	208001	Er ^a	>99
			208002	Er ^b	<1
			208002	Er3	>99
209		GLOB	209002	P ^k	Редко
			209003	LKE	98
210	Названия нет		210001	Le ^c	1
			210002	Le ^d	6
211	Vel	VEL	211001	Vel	>99
			211002	ABTI	>99

Серии антигенов включают антигены, для которых не изучены кодирующие их гены, они представлены 2 группами: антигенами низкой частоты встречаемости и антигенами высокой частоты встречаемости.

Антигены относят к антигенам низкой частоты встречаемости, если они удовлетворяют следующим условиям: 1) встречаются менее, чем у 1 % в популяции; 2) не являются частью других систем; 3) серологически отличны от других антигенов низкой частоты встречаемости. Выделяют 19 антигенов низкой частоты встречаемости. Серия антигенов низкой частоты встречаемости имеет вместо названия только номер – 700 (табл. 3).

Таблица 3.

Серия антигенов низкой частоты встречаемости (700)

Номер антигена	Обозначение	Номер антигена	Обозначение	Номер антигена	Обозначение
700002	B _y	700021	Je ^a	700047	JONES
700003	Chr ^a	700028	Li ^a	700049	HJK
700005	Bi	700039	Milne	700050	HOFM
700006	Bx ^a	700040	RASM	700052	SARA
700017	To ^a	700043	OI ^a	700054	REIT
700018	Pt ^a	700044	JFV		
700019	Re ^a	700045	Kg		

Антигены относят к антигенам высокой частоты встречаемости, если они встречаются более, чем у 90 % в популяции. Выделяют 11 антигенов высокой частоты встречаемости. Серия антигенов высокой частоты встречаемости имеет вместо названия номер 901 (табл. 4).

Серия антигенов высокой частоты встречаемости (901)

Номер антигена	Обозначение	Номер антигена	Обозначение
901002	Lan	901011	Sd ^a
901003	At ^a	901013	Duclos
901005	Jr ^a	901014	PEL
901008	Emm	901016	MAM
901009	AnWj		

Международное общество переливания крови установило определенные правила для обозначения фенотипов антигенов. Понятие фенотип означает антигены, присутствующие или отсутствующие на эритроцитах индивида, что определяется по взаимодействию исследуемых эритроцитов с антисыворотками. При этом обязательно перечислять только те антигены, по которым проводилось исследование. При описании фенотипа антигены обозначают знаком «+» или «-», который ставится после буквы, обозначающей антиген, например: K⁺; C⁻ (антиген K присутствует, антиген C отсутствует). Для антигенов групп крови, которые обозначаются буквой со степенью, буква степени помещается в скобки на одном уровне с обозначением антигена, например: Fy(a⁻), Fy(b⁺). Когда фенотип обозначают номером, при положительном результате тестирования знак «+» не пишется: K:1. при отрицательном результате тестирования помещают знак «-» перед номером антигена: K:-1. Когда для тестирования используют сыворотки двух и более специфичностей, результаты исследования разделяют запятой: Le:-1,2. Эритроциты, которые исследовали только с одной сывороткой, например, анти-K, обозначают K⁺ или K⁻. Эритроциты, которые исследовали с 2 сыворотками, например, анти-K и анти-k, могут быть обозначены: K⁺k⁺, K⁺k⁻, K⁻k⁻. Эритроциты можно фенотипировать, но нельзя генотипировать, т.к. серологические тесты выявляют присутствие или отсутствие антигенов, а не генов.

Система АВ0 (AB0).

Система групп крови АВ0 является основной системой, определяющей совместимость и несовместимость переливаемой крови. Особенностью системы АВ0 является то, что в плазме у неиммунных людей имеются естественные антитела к отсутствующему на эритроцитах антигену. Систему группы крови АВ0 составляют два групповых эритроцитарных агглютиногена (А и В) и два соответствующих антитела - агглютинины плазмы α (анти-А) и β (анти-В). В крови человека вместе могут находиться только разнородные изоантигены и изоантитела (например, А⁺ β и В⁺ α), т.к. в присутствии однотипных изоантигенов и изоантител (например, А и α) происходит агглютинация эритроцитов с образованием тромбов (рис. 17).



Рис. 17. Тромб.

Групповые агглютиногены находятся в строме и оболочке эритроцитов. На мембране одного эритроцита человека может содержаться до 10^6 А и В антигенных детерминант. Антигены системы АВ0 выявляются не только на эритроцитах, но и на клетках других тканей или даже могут быть растворёнными в слюне и других жидкостях организма. У 78 % лиц имеются групповые антигены в различных секреторных жидкостях организма, такие люди называются выделителями. 22 % людей имеют антигены только на эритроцитах им в тканях, не имеют их в жидких секретах и называются невыделителями. Способность трансформировать групповые антигены в секреты контролируется геном *Se*, локализованным на 19 хромосоме (19q13.3.) и кодирующим специфическую фукозилтрансферазу. Люди, имеющие генотипы *SeSe* и *Sese*, являются выделителями, а генотип *sese* – невыделителями. Механизм действия заключается в разрушении липид – полисахаридных связей в А и В тканевых антигенах, вследствие чего полисахаридная часть высвобождается в тканевые жидкости.

Развиваются антигены на ранних стадиях внутриутробного развития (обнаружено присутствие А антигена на эритроцитах 37-дневного плода), у новорожденного уже находятся в значительном количестве. Полное созревание антигенов происходит через несколько месяцев после рождения. Кровь новорожденных детей имеет возрастные особенности — в плазме могут еще не присутствовать характерные групповые агглютинины, которые начинают вырабатываться позже (постоянно обнаруживаются после 10 месяцев) и определение группы крови у новорожденных в этом случае проводится только по наличию антигенов системы АВ0.

Естественные антитела анти-А и анти-В принадлежат к иммуноглобулинам класса М. Они отсутствуют у новорожденных, вырабатываются в первые 3 – 6 месяцев жизни, к 5 – 10 годам их количество достигает уровня взрослого человека. Выработанные в процессе иммунизации А или В антигеном анти-А и анти-В антитела являются иммунными и принадлежат к иммуноглобулинам класса G. Они вырабатываются в результате полигенного воздействия группоспецифических факторов А и В на организм человека: инфекционные заболевания, профилактические прививки, гетероспецифическая беременность, гемотрансфузии иногруппной крови.

Анти-А и анти-В антитела в сыворотках большинства людей представляют собой смесь естественных и иммунных антител. Вследствие структурных особенностей иммуноглобулинов класса М (наличие 10 активных центров) естественные анти-А и анти-В антитела способны связывать большое количество эритроцитов и вызывать прямую агглютинацию в солевой среде. Кроме того, высокая активность анти-А и анти-В антител определяет их клиническую значимость в развитии посттрансфузионных реакций.

В зависимости от наличия или отсутствия в крови людей агглютиногенов А и В, а также агглютининов α (анти-А) и β (анти-В) выделяют 4 группы крови, обозначаемые буквенными и цифровыми символами (табл. 5, рис. 18).

Таблица 5.

Группы крови по системе АВ0

Группа крови	Генотип	Агглютиногены	Агглютинины
I (0)	i^0i^0	-	α, β
II (A)	$I^A I^A, I^A i^0$	A	β
III (B)	$I^B I^B, I^B i^0$	B	α
IV (AB)	$I^A I^B$	A, B	-

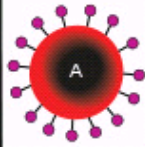
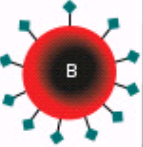
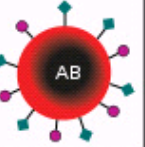

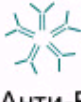





	Группа А	Группа В	Группа АВ	Группа 0
Эритроциты				
Анти-тела плазмы			Нет	
Белки эритроцита				Нет

Рис. 18. Группы крови АВ0.

Группы крови устанавливают путем обнаружения в эритроцитах изоантигенов с помощью стандартных сывороток. Во избежание ошибки реакцию ставят с двумя образцами (из двух разных серий) стандартной сыворотки каждой группы. В стандартной изогемагглютинирующей сыворотке имеются агглютинины, являющиеся антителами всех 4 групп крови. Стандартные сыворотки системы АВ0 каждой группы двух различных серий наносят на специальную планшетку или тарелку под соответствующими обозначениями, чтобы получилось два ряда по две большие капли (0,1 мл). Исследуемую кровь наносят по одной маленькой капле (0,01 мл) рядом с каждой каплей сыворотки и перемешивают кровь с сывороткой (соотношение сыворотки и крови 1 к 10). Реакция в каждой капле может быть положительной (наличие агглютинации эритроцитов) и отрицательной (отсутствие агглютинации). Результат оценивается в зависимости от реакции со стандартными сыворотками I, II, III. Оценивают результат через 3 — 5 минут.

Различные сочетания положительных и отрицательных результатов дают возможность судить о групповой принадлежности исследуемой крови по двум сериям стандартных сывороток (рис. 19).

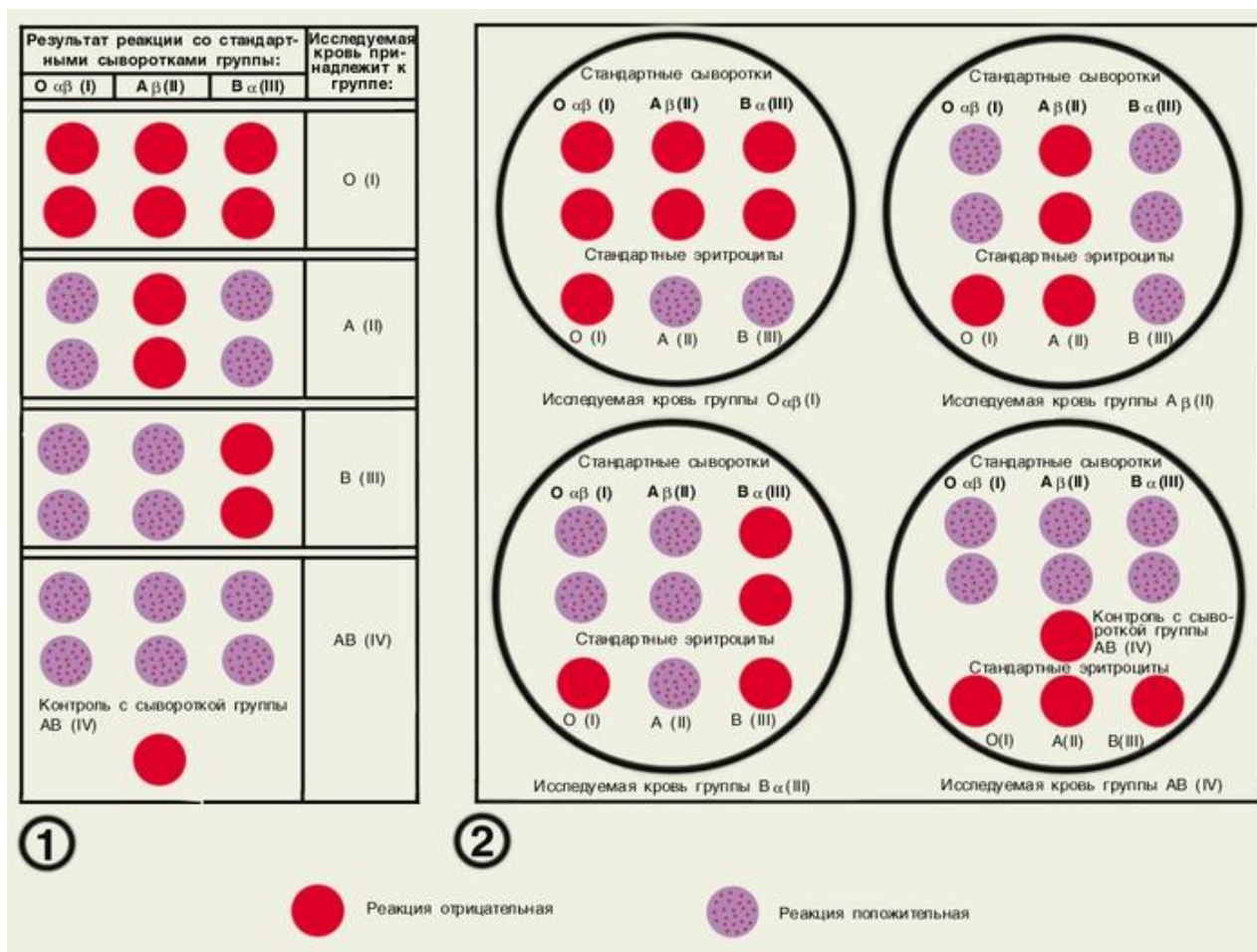


Рис. 19. Определение групп крови при помощи стандартных сывороток.

Изучение групп крови с применением более тонких методик выявило неоднородность изоантигена А. Поэтому стали различать подгруппу A_1 (встречается в 88 % случаев) и подгруппу A_2 (в 12 %). Различия между A_1 и A_2 антигенами являются качественными и количественными. Качественные различия обусловлены особенностями биохимической структуры сахаров (более разветвленная структура антигена A_1). Количественные различия связаны с увеличенным содержанием А детерминант в A_1 клетках по сравнению с A_2 . В связи с этим считается, что система антигенов эритроцитов АВ0 включает 4 антигена: A_1 , A_2 , В, АВ. В современных условиях появилась возможность различать трудно выявляемые варианты изоантигена группы А: A_3 , A_4 , A_5 , A_m , A_o , A_x , A_y , A_z , A_g , A_e и A_{end} . Количество А антигенных детерминант на эритроцитах взрослых людей с различными вариантами антигена А, варьирует (табл. 6). Несмотря на то, что изоантиген В в отличие от изоантигена А более однороден, описаны редко встречающиеся варианты и этого изоантигена — B_3 , B_4 , B_w , B_m , B_x и др.

Количество А антигенных детерминант на эритроцитах людей с различными вариантами антигена А

Вариант антигена А	Число антигенных детерминант на эритроците
A ₁	810 000 – 1 170 000
A ₂	160 000 – 440 000
A ₃	40 600 – 118 000
A _x	7 500 – 10 500
A _{end}	2 100 – 2 700
A _m	100 – 1 900
A _e	100 – 1 400
A _y	100 – 1 900

За синтез агглютиногенов А и В отвечает ген I (AB0), существующий в 3 аллелях. I^A кодирует А-тип гликозилтрансфераз, I^B – В-тип гликозилтрансфераз, i⁰ не кодирует гликозилтрансфераз. I^A и I^B кодоминантны, i⁰ рецессивен. Находится данный ген в длинном плече 9 хромосомы (9q34.1-q34.2) и содержит 7 экзонов (рис. 20). Точковая мутация (выпадение нуклеотида), приводящая к потере активности продукта данного гена, локализована в 6 экзоне. Первая из семи нуклеотидных замен, обуславливающих различия между А и В трансферазами, локализована в 6 экзоне. 7 экзон, наибольший из всех, содержит остальные 6 замен.

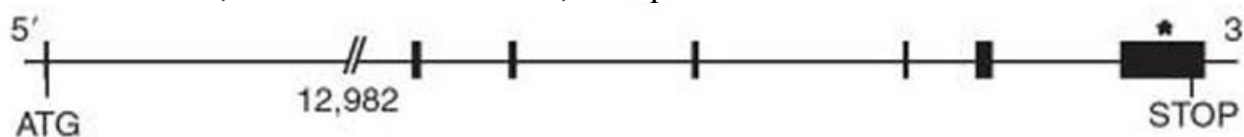


Рис. 20. Структура гена АВ0.

Основными продуктами данных генов являются специфические ферменты гликозилтрансферазы, относящиеся к классу трансфераз. Эти гликозилтрансферазы переносят специфические сахара — N-ацетил-D-галактозамин в случае А₁ и А₂ типов гликозилтрансфераз, и D-галактозу в случае В-типа гликозилтрансферазы. При этом все три типа гликозилтрансфераз присоединяют переносимый углеводный радикал к альфа-связывающему звену коротких олигосахаридных цепочек. Субстратами гликозилирования этими гликозилтрансферазами являются углеводные части гликолипидов и гликопротеидов мембран эритроцитов, и в значительно меньшей степени гликолипиды и гликопротеиды других тканей и систем организма. Именно специфическое гликозилирование гликозилтрансферазой А или В одного из поверхностных антигенов — агглютиногена — эритроцитов тем или иным сахаром (N-ацетил-D-галактозамином либо D-галактозой) и образует специфический агглютиноген А или В. Групповую специфичность антигенов А и В определяют терминальное положение сахаров в цепи молекулы. Молекула вещества А заканчивается остатком N-ацетилгалактозамина, а цепь молекулы антигена В остатком галактозы. В остальном обе цепи идентичны. При 0 группе крови в цепи отсутствуют терминальные остатки, т.е. N-ацетилгалактозамин или галактоза (рис. 21).

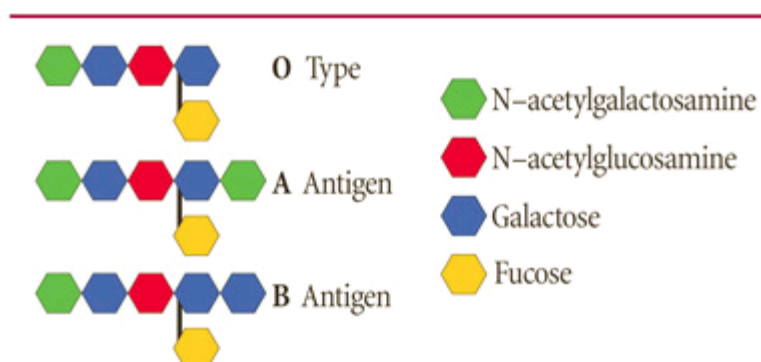


Рис. 21. Биохимическая структура антигенов АВ0.

Антигенные свойства крови детей находятся в строго определенной зависимости от групповой принадлежности крови родителей (табл. 7).

Таблица 7.

Возможные генотипы групп крови у потомков

Группа крови матери	Группа крови отца			
	I (i^0i^0)	II ($I^A I^A, I^A i^0$)	III ($I^B I^B, I^B i^0$)	IV ($I^A I^B$)
I (i^0i^0)	i^0i^0	$I^A i^0, i^0i^0$	$I^B i^0, i^0i^0$	$I^A i^0, I^B i^0$
II ($I^A I^A, I^A i^0$)	$I^A i^0, i^0i^0$	$I^A I^A, I^A i^0, i^0i^0$	$I^A i^0, I^B i^0, i^0i^0, I^A I^B$	$I^A I^A, I^A i^0, I^B i^0, I^A I^B$
III ($I^B I^B, I^B i^0$)	$I^B i^0, i^0i^0$	$I^A i^0, I^B i^0, i^0i^0, I^A I^B$	$I^B I^B, I^B i^0, i^0i^0$	$I^A i^0, I^B I^B, I^B i^0, I^A I^B$
IV ($I^A I^B$)	$I^A i^0, I^B i^0$	$I^A I^A, I^A i^0, I^B i^0, I^A I^B$	$I^A i^0, I^B I^B, I^B i^0, I^A I^B$	$I^A I^A, I^B I^B, I^A I^B$

В соответствии с этим наследование групп крови является строго закономерным (табл. 8).

Таблица 8.

Наследование групп крови системы АВ0

Родители	Дети
I x I	I
II x II	I, II
III x III	I, III
IV x IV	II, III, IV
I x II	I, II
I x III	I, III
I x IV	II, III
II x III	I, II, III, IV
II x IV	II, III, IV
III x IV	II, III, IV

При рассмотрении закономерностей наследования групп крови необходимо учитывать возможную гетерозиготность родителей (рис. 22).

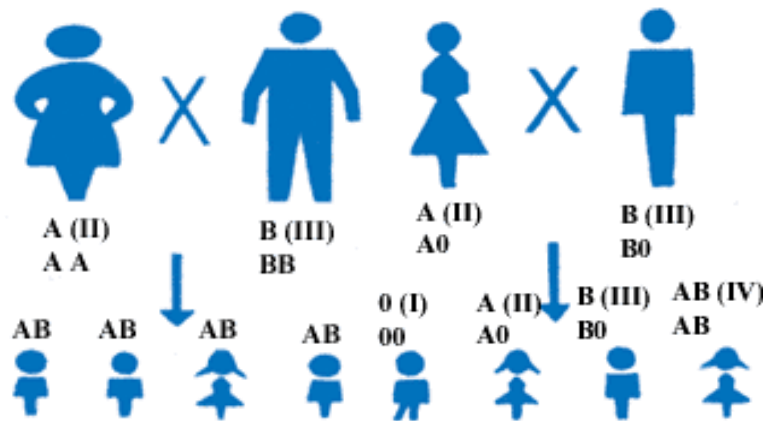


Рис. 22. Наследование групп крови системы АВ0.

При некоторых заболеваниях и больших кровопотерях осуществляют переливание крови. При переливании необходимо учитывать совместимость групп крови, так как совмещение агглютиногена А и агглютинина α , а также агглютиногена В и агглютинина β вызывает агглютинацию (склеивание) эритроцитов (рис. 23).

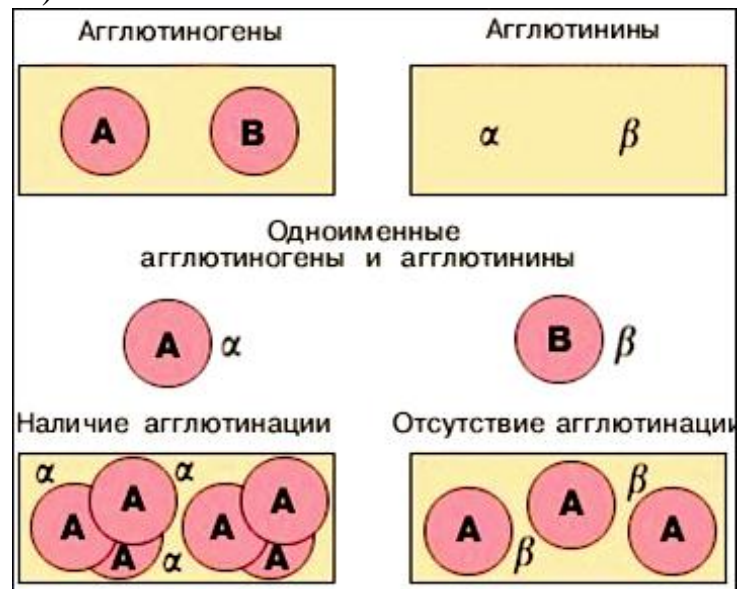


Рис. 23. Совместимость групп крови АВ0.

Доноры и реципиенты крови должны иметь совместимые группы крови (табл. 9). В середине XX века предполагалось, что кровь группы 0(I) совместима с любыми другими группами. Люди с группой 0(I) считались «универсальными донорами», и их кровь могла быть перелита любому нуждающемуся. Люди с группой крови АВ(IV) считались «универсальными реципиентами». В современной России по жизненным показаниям и при отсутствии однокровных по системе АВ0 компонентов крови допускается переливание крови 0(I) группы реципиенту с любой другой группой крови в количестве до 500 мл. Эритроцитная масса или взвесь от доноров группы А(II) или В(III) могут быть перелиты реципиенту с АВ(IV) группой (рис. 24). Идеально совместимой при переливании является кровь такой же группы.

Совместимость эритроцитов

Реципиент	Донор			
	0(I)	A(II)	B(III)	AB(IV)
0(I)	+	-	-	-
A(II)	+	+	-	-
B(III)	+	-	+	-
AB(IV)	+	+	+	+

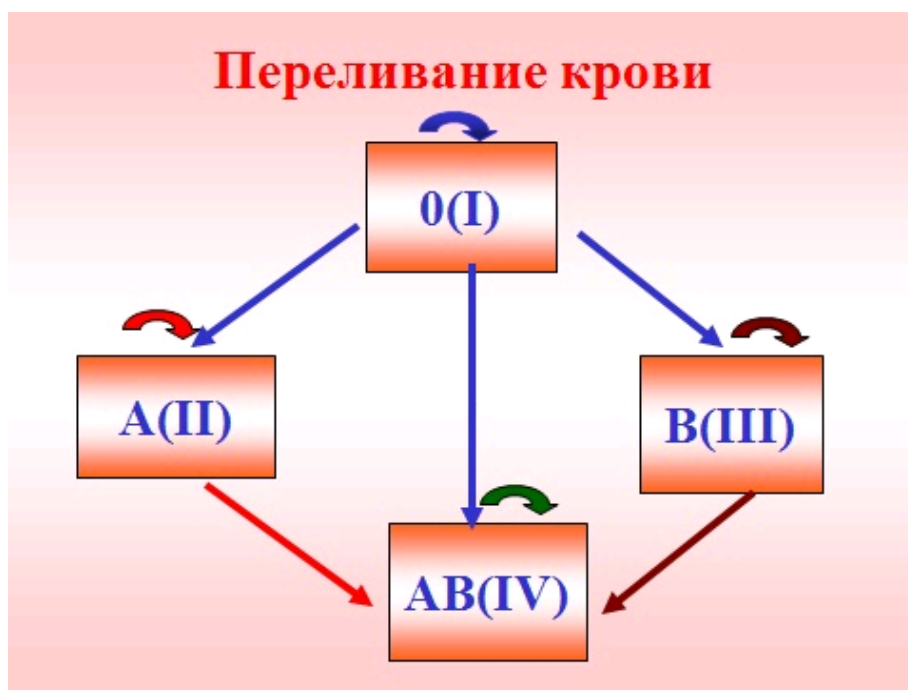


Рис. 24. Схема переливания разногруппной крови.

В плазме 0(I) группы антигены эритроцитов А и В отсутствуют или их количество очень мало, поэтому раньше полагали, что кровь I группы можно переливать пациентам с другими группами в любых объёмах без опасения. Однако в плазме группы 0(I) содержатся агглютинины α и β , и эту плазму можно вводить лишь в очень ограниченном объёме, при котором агглютинины донора разводятся плазмой реципиента и агглютинация не происходит. В плазме IV(AB) группы агглютинины не содержатся, поэтому плазму IV(AB) группы можно переливать реципиентам любой группы (табл. 10).

Таблица 10.

Совместимость плазмы

Реципиент	Донор			
	0(I)	A(II)	B(III)	AB(IV)
0(I)	+	+	+	+
A(II)	-	+	-	+
B(III)	-	-	+	+
AB(IV)	-	-	-	+

Частота групп крови АВ0 неодинакова для различных популяций (табл. 11).

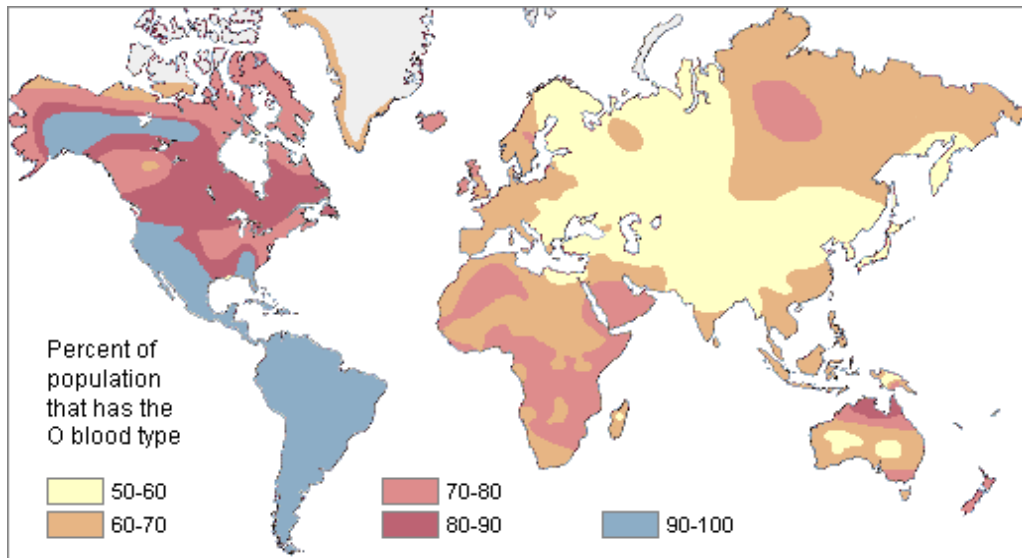
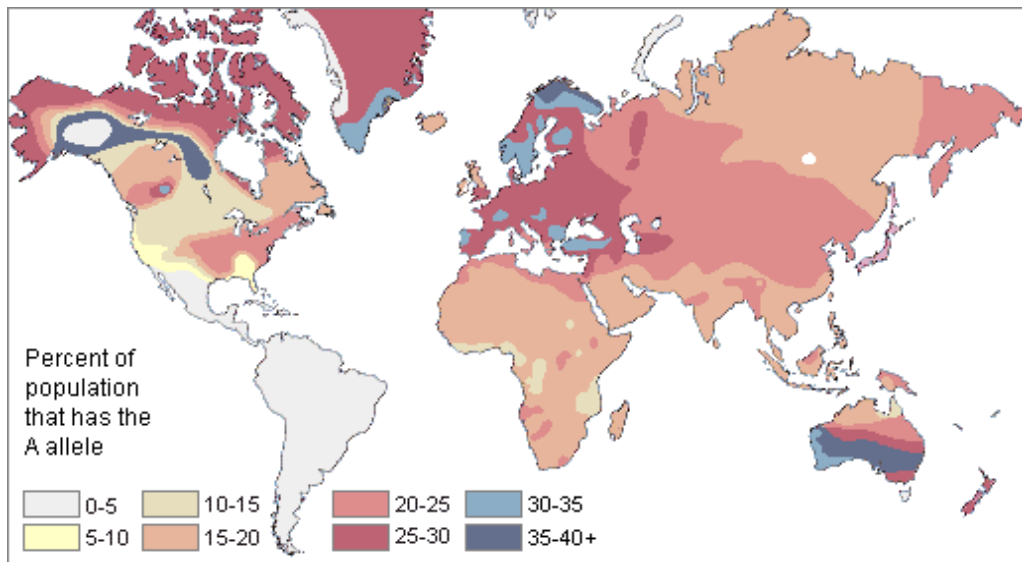
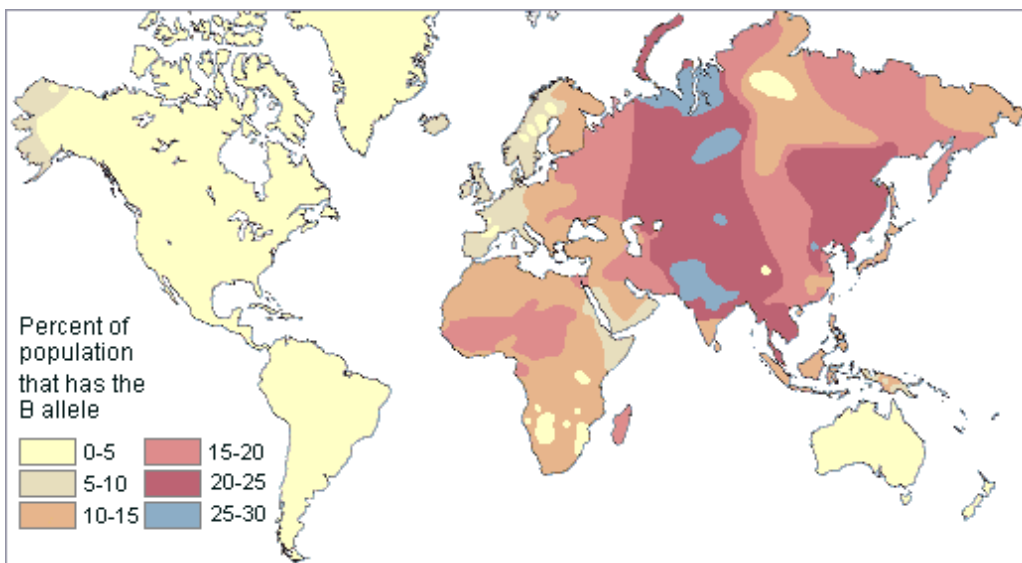
Таблица 11.

Распределение частот групп крови АВ0 в различных популяциях

Популяция	Частота встречаемости, %			
	0	A	B	AB
Абиссинцы	43	27	25	5
Аборигены Австралии	61	39	0	0
Австрийцы	36	44	14	6
Албанцы	38	43	13	6
Американцы (белые)	45	40	11	4
Американцы (черные)	49	27	20	4
Англичане	46	42	9	3
Арабы	34	31	29	6
Армяне	31	50	13	6
Баски	51	44	4	1
Бельгийцы	47	42	8	3
Болгары	33	44	15	8
Бороро (Бразилия)	100	0	0	0
Бразильцы	47	41	9	3
Буряты	33	21	38	8
Бушмены	56	34	8	2
Венгры	36	43	16	5
Вьетнамцы	43	22	30	5
Гавайцы	36	61	2	1
Греки	40	43	14	5
Грузины	47	37	12	4
Датчане	45	43	9	3
Евреи (Германия)	42	41	12	5
Евреи (Польша)	33	41	18	8
Египтяне	33	36	24	7
Индийцы	37	23	33	7
Ирландцы	52	35	10	3
Исландцы	56	32	10	2
Испанцы	38	47	10	5
Итальянцы	45	41	11	3
Калмыки	26	23	41	10
Китайцы	28	27	32	13
Корейцы	28	32	30	10
Латыши	32	37	24	7
Литовцы	40	34	20	6
Малазийцы	62	18	20	0
Маори	46	54	0	0
Навахо	73	27	0	0

Немцы	41	43	11	5
Норвежцы	37	50	9	4
Папуа (Новая Гвинея)	41	27	23	9
Перуанские индейцы	100	0	0	0
Поляки	33	39	20	8
Португальцы	35	53	8	4
Румыны	34	41	19	6
Русские	33	36	23	8
Сербы	38	42	15	5
Словаки	42	37	16	5
Суданцы	62	17	21	0
Тайцы	37	22	33	8
Татары	28	30	29	13
Турки	43	34	17	6
Украинцы	37	40	17	6
Филиппинцы	45	22	27	6
Финны	34	41	18	7
Французы	43	47	7	3
Чехи	30	44	18	8
Чуваши	31	29	33	7
Шведы	38	47	10	5
Швейцарцы	40	50	7	3
Шотландцы	51	33	13	3
Эскимосы Аляски	38	44	13	5
Эскимосы Гренландии	54	36	23	7
Эстонцы	34	36	23	7
Южноафриканцы	45	40	11	4
Японцы	30	38	22	10

Аллели 0, А и В широко распространены во всем мире. Частота группы 0 в некоторых местах, например в отдельных популяциях южноамериканских индейцев, достигает 1. На большей части североамериканского континента частота группы 0 колеблется около 0,8. Пояс низких частот этой группы тянется от Восточной Европы через Центральную Азию до Тихого океана. В Европе наблюдается клинальная изменчивость (от 0,5 до 0,7) групп крови: повышение частоты группы В и понижение 0 в направлении с запада на восток. В Азии в среднем концентрация группы В больше на 0,4 – 0,5. В Австралии же группа А резко преобладает над группой В, группа 0 также многочисленна. На африканском континенте у разных племен наблюдаются всевозможные сочетания частот, близкие к европейскому, азиатскому, американскому и австралийскому типам. Мировой максимум частоты аллели i^0 равен 1, минимум – 0,175, мировая средняя – 0,708 (рис. 25); для аллели I^A эти значения будут соответственно 0,544, 0 и 0,160 (рис. 26); для I^B – 0,79, 0 и 0,13 (рис. 27).

Рис. 25. Распределение аллели i^0 .Рис. 26. Распределение аллели I^A .Рис. 27. Распределение аллели I^B .

Система АВ0 является системой сбалансированного полиморфизма. В литературе приводятся многочисленные данные о разной резистентности фенотипов различных систем эритроцитарных антигенов к инфекционным и неинфекционным заболеваниям. Ф. Фогель и Г. Петтенкофер в 1962 г. высказали гипотезу о том, что закономерности в географическом распределении групп крови системы АВ0 – это результат обширных эпидемий, бушевавших в прошлом на этих территориях. Было показано, что лица с группой крови 0 особо восприимчивы к холере и чуме, а с группой А - к оспе. Разные реакции на инфекционные агенты связывают с наличием у некоторых возбудителей инфекций антигенов, сходных с антигенами крови у человека. Например, палочка чумы содержит антиген, подобный антигену 0, а вирус оспы - антигену А. Лица, имеющие соответствующие антигены, будут менее устойчивы к указанным инфекциям, так как их организм не сразу “распознает” антигены возбудителей как чужие и реагирует на них очень слабо. Там, где свирепствовала чума (Индия, Монголия, Китай, Египет), шла интенсивная элиминация аллели i^0 , а там, где свирепствовала оспа (Америка, Индия, Африка), в первую очередь элиминировалась аллель I^A . В районах, где чума и оспа были эндемичны, наибольшую частоту получила аллель I^B .

Среди жителей Северной Европы, где оспенные эпидемии не оставили такого разрушительного следа, группы А и 0 встречаются часто. Эпидемия чумы, которая разразилась в XIII в. в Гренландии, уничтожила практически полностью население острова. Сегодня там среди коренного населения почти не встречаются носители 0 группы крови. Австралия и Новая Зеландия, мало подвергавшиеся эпидемиям, изобилуют носителями 0 группы крови. Самая высокая частота 0 группы у индейцев-aborигенов Северной и Южной Америки. Отделенные от Старого Света, они никогда не болели чумой. Впервые чума проникла в Америку только в начале XX в. Зато оспенные эпидемии были частыми. Европейцы, с целью истребления индейских племен в Северной Америке, сбывали им вещи больных, умерших от оспы. Индейцы вымирали целыми племенами, поскольку никогда не имели дела с оспенной инфекцией. Оспой чаще заболевали члены племен с А и АВ группами крови. Самой устойчивой к оспе оказалась группа крови 0. Она и стала единственной во всех племенах, которые сохранили изолированный образ жизни и не вступали ни в какие контакты с другими жителями Америки. Работы археологов впоследствии подтвердили эти выводы. В костях индейцев, живших много веков назад, определили А и В антигены, что прямо свидетельствует о существовании этих групп крови. Гипотеза Фогеля - Петтенкофера стала доказанным фактом после неожиданно вспыхнувшей эпидемии оспы в Западной Бенгалии. Из 200 человек, заболевших оспой, 106 (50 %) имели А группу крови. Среди незаболевших частота этой группы была лишь 25 %.

Связи между группами крови и неинфекционными болезнями, по-видимому, свидетельствуют о том, что гены групп крови потенциально подвержены действию естественного отбора. Показано, что вирусным гепатитом чаще болеют люди с группой крови А, а менее устойчивы к вирусу гриппа лица с группой 0. У детей с группой крови А не вырабатывается иммунитет против

оспы даже при повторной вакцинации. Статистически достоверно показано преобладание у больных язвенной болезнью двенадцатиперстной кишки группы крови 0 по сравнению с А. В случае острого аппендицита отмечено, с одной стороны, повышение частоты группы А в выборке больных, а с другой - у людей с группой В больше риск, что аппендицит перейдет в перитонит, и чаще бывают нагноения при раневых повреждениях. Раком желудка, поджелудочной железы, яичника, матки, слюнной железы чаще болеют лица с группой крови А. Люди с группой крови В больше других предрасположены к раку пищевода, полости рта, а с группой 0 - к раку языка, молочной железы, легких. Анализ распределения групп крови у больных с болезнями опорно-двигательного аппарата показал понижение частоты фенотипа 0 и повышение частоты АВ в группе больных остеохондрозом позвоночника; в группе больных ревматизмом чаще встречается группа А; при поясничном остеохондрозе также чаще наблюдается группа А. Показана связь заболеваний дыхательных путей с группами крови. У больных бронхиальной астмой достоверно увеличена частота группы 0 и уменьшена - А, В и АВ; также повышена частота 0 у больных острой пневмонией. Отмечено, что среди детей с врожденными пороками развития, а также умерших от пневмонии, сепсиса, чаще встречаются группы А и В. Риск заболеваний сердечно-сосудистой системы различен у людей с разными группами крови: у больных атеросклерозом чаще встречается группа А и реже - 0; у людей с группой А повышена частота сердечно-сосудистых заболеваний неревматического происхождения; наблюдается увеличение встречаемости группы А по сравнению с В у больных с ишемической болезнью сердца; выявлена отрицательная ассоциация группы 0 и положительная - группы А с инфарктом миокарда, а также положительная связь А и отрицательная В с артериальной гипертонией у мужчин. У младенцев с группой 0 дистрофия развивается реже, чем при других группах крови. Отмечена тенденция к увеличению частоты группы А у больных сахарным диабетом. У больных холециститом и желчнокаменной болезнью чаще встречается группа А. Люди с группой крови А чаще болеют кожными заболеваниями. Корреляции между группами крови и определенными заболеваниями могут играть значительную роль в процессах, поддерживающих полиморфизм.

Система MNS (MNS).

Система MNS - одна из самых сложных групповых систем, открыта К. Ландштейнером и Ф. Левиным в 1927 г. На ее примере впервые было показано существование антигенов в эритроцитах без наличия в сыворотке нормальных антител к ним. Система MNS насчитывает 43 антигена, находящихся между собой в сложных взаимоотношениях.

В 1927 г. К. Ландштейнером и Ф. Левиным путем иммунизации животных с последующей абсорбцией гетероиммунной сыворотки были открыты только 2 фактора — М (83,5 %) и N (65,1 %). В 1947 г. Р. Уэлш и С. Монтгомери с использованием изоиммунных сывороток открыли антигены S (58,3 %) и s (86,2 %). Теперь в эту сложную систему входят 4 фактора: М, N, S, s, составляющие единую систему, представленную 9 фенотипами: MNSS (4,4

%), MNSs (23,5 %), MNss (21,2 %), MMSS (7,4 %), MMSs (15,1 %), MMss (11,9 %), NNSs (1,5 %), NNSs (5,4 %), NNss (9,1 %).

За наследование факторов MNS отвечают гены MNS (GYPA, GYPB, GYPE), локализованные в коротком плече 4 хромосомы (4q31.21.). GYPA ген содержит 7 экзонов. Он имеет 2 аллельных формы MNS1 и MNS2, отвечающие за синтез M и N антигенов, соответственно. Они различаются 2 аминокислотными заменами. MNS1 кодирует серин в 1 положении и глицин в 5 положении, а MNS2 – лейцин в 1 положении и глутамин в 5 положении. GYPB ген содержит 5 экзонов. Он имеет 2 аллельных формы MNS3 и MNS4, отвечающие за синтез S и s антигенов, соответственно (рис. 28). MNS3 кодирует метионин в 29 положении, а MNS4 – треонин в 29 положении. Ген GYPE вовлечен в генные перестройки и может давать новые аллели.

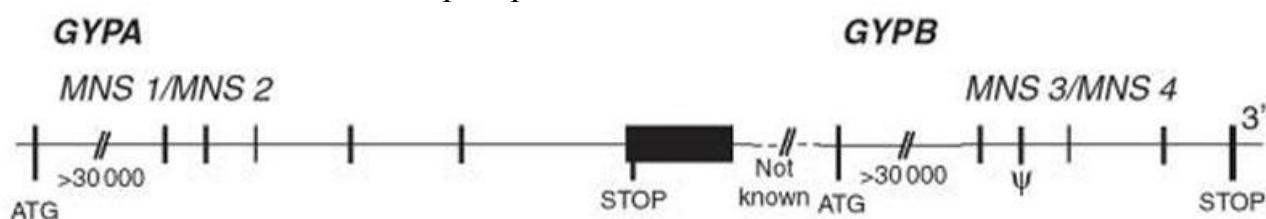


Рис. 28. Структура генов GYPA и GYPB.

Для факторов M, N, S имеются их варианты — те же антигены, но выраженные слабее. Они обозначены символами M₂, N₂, S₂. В систему MNS входят еще другие многочисленные факторы (табл. 12).

Таблица 12.

Антигены эритроцитов системы MNS

ISBT № антигена	Символ антигена	ISBT № антигена	Символ антигена	ISBT № антигена	Символ антигена	ISBT № антигена	Символ антигена
MNS1	M	MNS12	Vr	MNS23	S ^D	MNS34	MINY
MNS2	N	MNS13	M ^e	MNS24	Mit	MNS35	MUT
MNS3	S	MNS14	Mt ^a	MNS25	Dantu	MNS36	SAT
MNS4	s	MNS15	St ^a	MNS26	Hop	MNS37	ERIK
MNS5	U	MNS16	Ri ^a	MNS27	Nob	MNS38	Os ^a
MNS6	He	MNS17	CI ^a	MNS28	En ^a	MNS39	ENEP
MNS7	Mi ^a	MNS18	Ny ^a	MNS29	ENKT	MNS40	ENEH
MNS8	M ^c	MNS19	Hut	MNS30	`N`	MNS41	HAG
MNS9	Vw	MNS20	Hil	MNS31	Or	MNS42	ENAV
MNS10	Mur	MNS21	M ^v	MNS32	DANE	MNS43	MARS
MNS11	M ^g	MNS22	Far	MNS33	TSEN		

Кроме того, в эту систему входят еще 2 пары антигенов: Хантер (Hunter — Hu) и Хеншоу (Henshaw — He), ранее считавшиеся независимыми факторами. Эти антигены были открыты при помощи гетероиммунных сывороток: Хантер - К. Ландштейнером, Р. Страттоном и М. Чейзом в 1934 г., Хеншоу - Дж. Чалмерсом, Э. Айкином и А. Мураном в 1953 г. Интересно распределение этих антигенов среди различных рас. Антиген Хеншоу не найден у европейцев, а антиген Хантер в 14 раз чаще встречается среди американских негров, чем среди остального населения США.

Антигены системы MNS представляют собой белки гликофорины А и В: М и N – гликофорин А; S, s, U – гликофорин В. Гликофорины А и В являются трансмембранными гликопротеинами, способствующими появлению на поверхности эритроцита отрицательного заряда, который благодаря электростатическому отталкиванию может предотвращать самопроизвольное слипание эритроцитов. Антигены различаются по последовательности аминокислот на N-терминальном участке протеинов. Активность антигенов М и N зависит от присутствия и конформации сиаловой кислоты. Формирование антигенов М и N происходит в ранний период, и они четко определяются в тканях эмбриона, начиная с 7 — 9-й недели его развития.

Гликофорин А состоит из 131 аминокислотного остатка, гликофорин В – из 72 аминокислотных остатков. Большая часть гликофоринов находится на наружной поверхности мембраны, где локализован их гидрофильный N-концевой участок. С этой областью белковой молекулы связаны отдельные олигосахаридные боковые цепи (16 у гликофорина А и 11 у гликофорина В), в которых в сумме содержится около 100 остатков сахаров, что составляет примерно 60 % массы молекулы гликопротеина. Гидрофильные С-концевые хвосты этих молекул погружены в цитоплазму, а гидрофобный альфа-спиральный участок длиной около 20 аминокислотных остатков пронизывает неполярный бислой. На мембране эритроцита присутствует около 0,8 млн. копий гликофорина А и около 0,2 млн. копий гликофорина В (рис. 29).

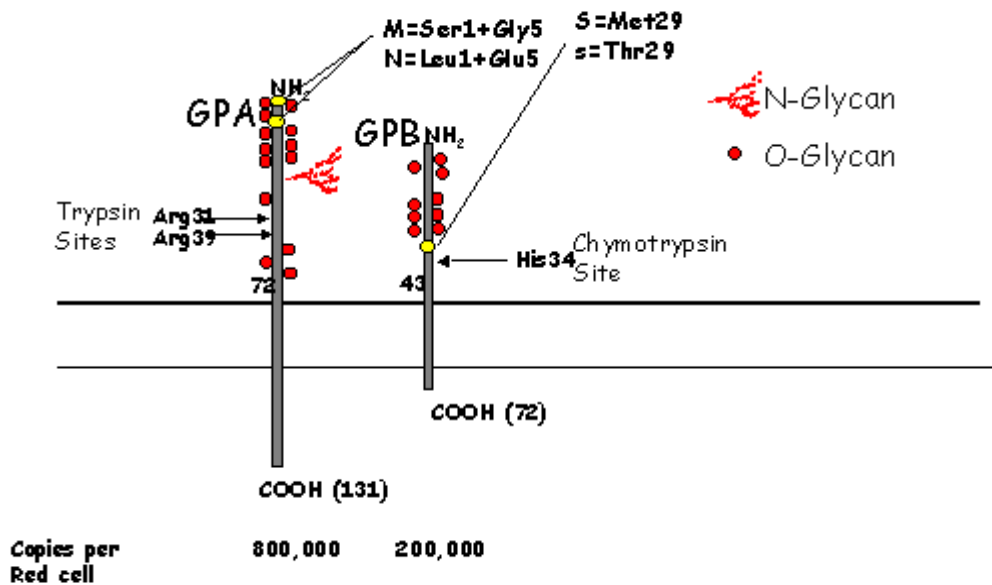


Рис. 29. Гликофорины А и В.

Анти-М и анти-N антитела в основном являются иммуноглобулинами класса М, иногда G. Естественные антитела анти-М и анти-N встречаются редко. Иммунные антитела анти-М и анти-N в крови человека могут появиться в результате повторных М- и N-несовместимых беременностей или гемотрансфузий. Сенсibilизация к антигену М встречается чаще, чем к N. Анти-S и анти-s антитела могут быть IgG или IgM, имеют большее клиническое значение, чем анти-М и анти-N. Факторы системы MNS не являются очень

активными антигенами, но все же могут вызвать иммунизацию при гемотрансфузии и при беременности.

Встречаемость фенотипов антигенов MNS у разных рас различна (табл. 13).

Таблица 13.

Встречаемость фенотипов антигенов MNS

Фенотип	Встречаемость, %	
	Белая раса	Черная раса
M+N-	28	26
M+N+	50	44
M-N+	22	30
M-N-	Редко	Редко
S+s-	11	3
S+s+	44	28
S-s+	45	69
S-s-	0	<1

Несмотря на сложность и большой теоретический интерес, система MNS имеет небольшое практическое значение, так как антигенность ее факторов невелика. Имеет значение в судебной медицине при установлении родства.

Система P (P₁).

Долгие годы система P считалась одной из самых простых, состоящей из 2 групп: P⁺ и P⁻. При этом выраженность антигена P подразделялась еще на P сильное, P среднее и P слабое. Антиген P₁ был открыт К. Ландштейнером и Ф. Левином в 1927 г. Встречаемость антигена P₁ представлена в табл. 14.

Таблица 14.

Антигены эритроцитов системы P

Антиген	Фенотип	Встречаемость, %	
		Белая раса	Черная раса
P ₁	P ₁ ⁺	80	93
	P ₁ ⁻	20	7

Ген P₁ (A4GALT), отвечающий за синтез мембранной гликозилтрансферазы II типа, локализован в 22 хромосоме (22q11.2.) и включает 4 экзона.

Антиген P₁ является сфинголипидом, по структуре это Gal- α 1,4-Gal- β 1,4-GlcNAc- β 1,3-Gal- β 1,4-Glc β 1 церамид (рис. 30). Связан с эпителием почек и как рецептор играет важную роль в патогенезе пиелонефрита. Также он может служить рецептором для B19 парвовируса.

Рис. 30. Биохимическая структура антигена P₁.

Антигены P, P^k, LKE первоначально относили к системе P, но впоследствии P^k и LKE были включены в коллекцию антигенов Globo, а антиген P выделен в отдельную систему.

Антигены P, P₁, P^k, LKE синтезируются при последовательном действии различных гликозилтрансфераз. Первым шагом является гликозилирование церамида, к которому затем добавляется β-галактоза (Gal), в результате чего образуется лактозилцерамид – предшественник трех антигенов P, P₁, P^k. После этого пути биосинтеза этих антигенов расходятся. При добавлении к предшественнику α-галактозы под действием α4-Gal-трансферазы I образуется антиген P^k. P^k служит субстратом для β3-GalNAc-трансферазы I, которая добавляет к нему N-ацетилгалактозамин (GalNAc), в результате чего образуется антиген P. При присоединении к антигену P галактозы в β3-положении образуется галактозилглобосайд. При присоединении к галактозилглобосайду сиаловой кислоты в α2-положении образуется LKE антиген. При присоединении к галактозилглобосайду галактозы в α4-положении под действием α4-Gal-трансферазы I образуется P₁ антиген (рис. 31).

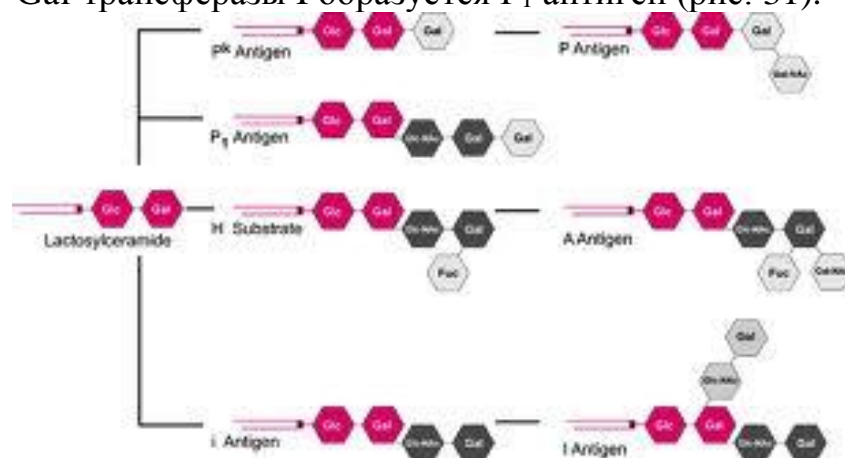


Рис. 31. Образование различных антигенов из лактозилцерамида.

Антитела к данному антигену являются IgG или IgM. Известны очень редкие случаи изосенсибилизации к фактору P и связанные с этим трансфузионные осложнения. Гемолитическую болезнь новорожденных не вызывает, т.к. антиген P₁ не выражен на эритроцитах новорожденного. Нередко антитела анти-P обладают специфическим гемолизирующим действием.

Система Резус (RH, Rh).

Резус-фактор — это антиген (белок), который находится на поверхности эритроцитов. Он обнаружен в 1939 г. Ф. Левином в крови обезьян *Macacus rhesus*. В 1940 г. К. Ландштейнером и А. Винером этот белок был обнаружен у человека. Так была открыта система Rh (Rhesus — резус). Кровь людей, эритроциты которых содержат резус-фактор, называется резус-положительной, при его отсутствии — резус-отрицательной.

Наличие резус-фактора определяет доминантный ген Rh⁺, отсутствие — рецессивный ген Rh⁻. Таким образом, люди с резус-положительной группой крови имеют генотип Rh⁺Rh⁺ или Rh⁺Rh⁻, а люди с резус-отрицательной группой крови — Rh⁻Rh⁻ (рис. 32).

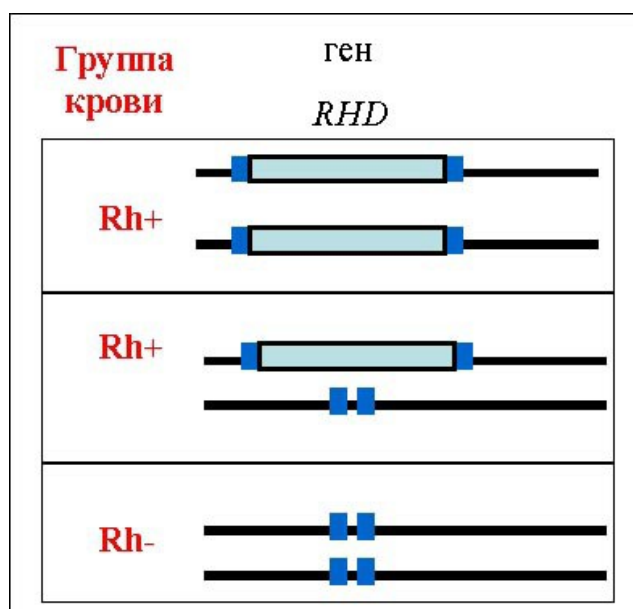


Рис. 32. Возможные генотипы по системе Резус.

Система Резус — сложная система, характеризующаяся высоким полиморфизмом и включающая 48 антигенов. Наличие резус-антигена выявляется у человеческого плода начиная с 5 - 8 недели и хорошо выражено у 3 - 4-месячного эмбриона. Резус-фактор в наибольшей степени выражен в эритроцитах; менее четко представлен в лейкоцитах и тромбоцитах.

Номенклатура резус-антигенов начала развиваться до того, как были изучены особенности их наследования и биохимии. Для обозначения резус-антигенов используют две номенклатуры. Согласно первой, антигены обозначают символами Rh_0 , rh' , rh'' , Hr_0 , hr' , hr'' ; согласно второй, используют буквенные обозначения: D, C, E, d, c, e. Rh-антигены представлены на мембране эритроцитов тремя связанными участками: антигенами C (rh') или c (hr''), E (rh'') или e (hr'') и D (Rh_0) или d (Hr_0). Частота этих факторов следующая: Rh_0 (D) — 85,93 %, rh' (C) — 70,75 %, rh'' (E) — 31,03 %, hr' (c) — 84,05 %, hr'' (e) — 96,7 %. Частота фактора Hr_0 (d) еще не определена. Предположительно она считается равной 99,9 %.

Существует несколько классификаций антигенов эритроцитов системы Резус (табл. 15). Классификация А. Винера (1951) основана на предположении, что имеется только один локус Rh, который может быть занят 1 из 8 аллельных генов. Каждый ген кодирует синтез агглютиногена, состоящего из комплекса антигенов. Классификация Р. Фишера – Р. Рейса (1944) основана на предположении, что есть три локуса Rh. В настоящее время обозначение антигенов по Фишеру – Рейсу рекомендовано экспертным комитетом по биологическим стандартам ВОЗ для широкого применения во всем мире. Третья номенклатура антигенов эритроцитов системы Резус предложена в 1962 г. Р. Розенфельдом, считавшим, что классификация должна быть свободна от теории наследования. Предложенная им система является описанием взаимодействия образца эритроцитов с соответствующей антисывороткой. Антигенам присвоены порядковые номера по мере их открытия.

Обозначение некоторых антигенов эритроцитов системы Резус по разным классификациям

По Винеру		По Фишеру - Рейсу	По Розенфельду
Агглютиноген	Факторы		
Rh ₀	Rh ₀ hr' hr''	cDe	Rh:1,4,5
Rh ₁	Rh ₀ rh' hr''	CDe	Rh:1,2,5
Rh _z	Rh ₀ hr' rh''	cDE	Rh:1,3,4
rh	hr' hr''	cde	Rh:-1,4,5
rh'	Rh' hr''	Cde	Rh:-1,2,5
rh''	hr' rh''	cdE	Rh:-1,3,4
Rh ₂	Rh ₀ rh' rh''	CDE	Rh:1,2,3
rh _y	rh' rh''	CdE	Rh:-1,2,3

П. Типпет (1986) предложил 2-генную модель, согласно которой существуют 2 локуса. Аллели одного локуса могут быть D или неD, в то время, как другой локус включает 4 возможных аллели – Cc, Ce, cE и CE. Это предположение было подтверждено путем молекулярно-генетических исследований. Существует 2 гена – RHD и RHCE, локализованные на 1 хромосоме. RHD определяет D-специфичность эритроцитов, а RHCE – присутствие Cc и Ee антигенов. Rh-положительные индивиды несут оба гена, а Rh-отрицательные – только RHCE. Эти гены находятся в 1 хромосоме (1p34.3 - 1p36.1) и содержат по 10 экзонов каждый (рис. 33). В каждой паре аллельные факторы системы Резус располагаются в эритроцитах человека вместе (гомозиготы) или порознь (гетерозиготы), обязательно с наличием какого-либо из антигенов каждой пары, но независимо от других пар. Все же возможные варианты образуют 27 групп системы Резус.

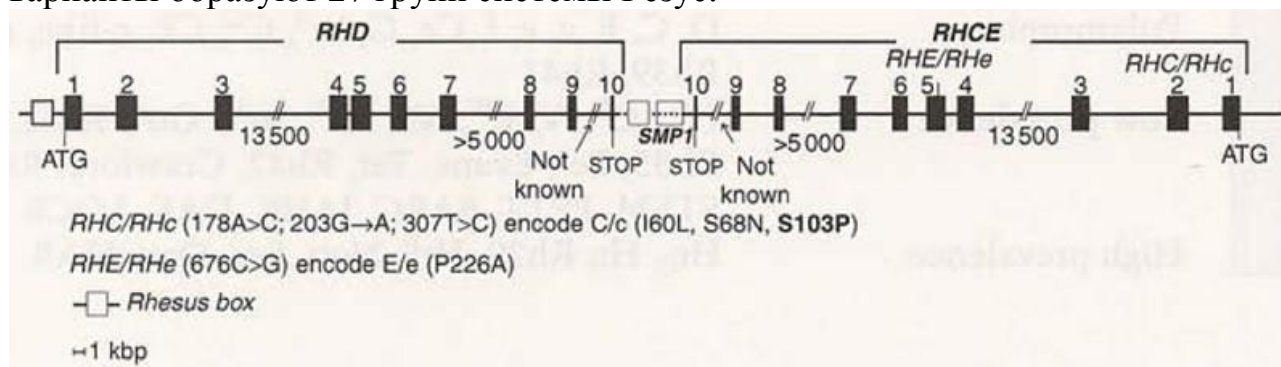


Рис. 33. Структура генов RHD и RHCE.

Продукты этих генов являются белками и, в отличие от антигенов других систем, не содержат сахаров. Белки D и CE состоят из 417 аминокислот, пересекающих липидный бислой мембраны эритроцита 12 раз (рис. 34). Белок D отличается от белка CE 36 аминокислотами. Белки D и CE являются NH₃ / NH₄⁺ и CO₂ транспортерами.

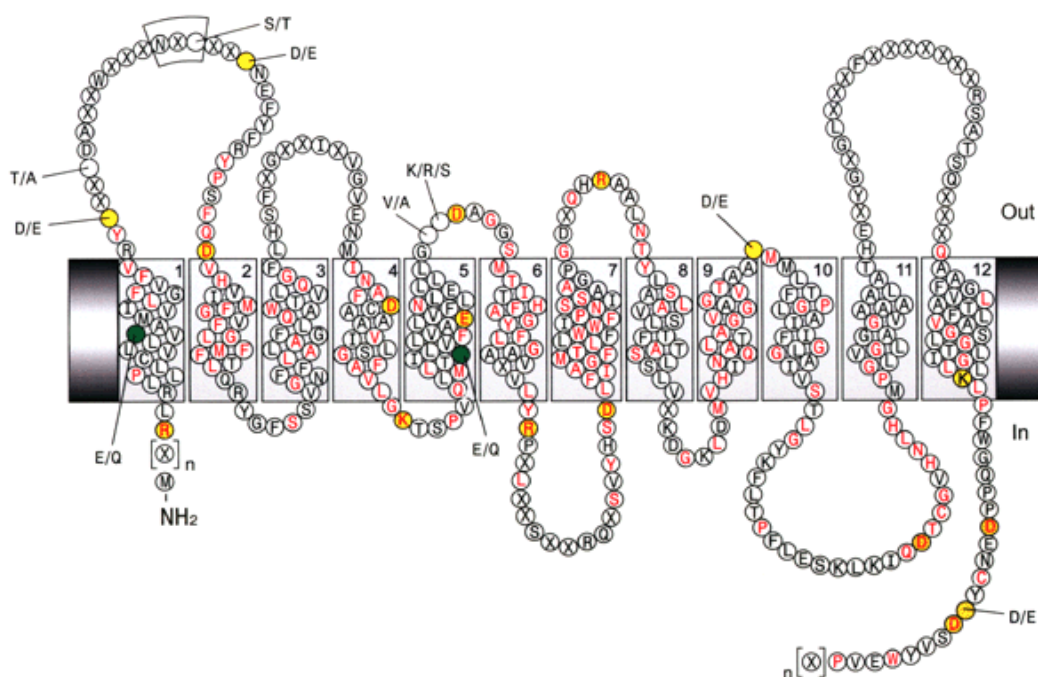


Рис. 34. Положение резус-белка в мембране эритроцита.

Антигены Резус являются очень активными и способны вызывать образование иммунных антител. Среди факторов системы Резус наиболее антигенным является фактор Rh₀ (D). За ним по активности следуют факторы rh' (C), hr' (c), rh'' (E) и, наконец, фактор hr'' (e). Последний считается наиболее слабым антигеном, хотя редкость антител по отношению к нему, возможно, связана еще и с редкостью hr'' (e)-отрицательных лиц (3,7 %), т.е. лиц, у которых могут возникнуть антитела. Вместе с тем нужно отметить особенность антигена rh' (C), который хотя и часто вызывает сенсibilизацию, но почти всегда в сочетании с анти-Rh₀ (D). Антитела анти-hr' (C) почти всегда имеют низкий титр. Не подтверждено существование антигена d. Символ d применяется для обозначения отсутствия антигена D на эритроцитах.

Количество антигенных детерминант системы Резус на эритроцитах составляет для антигена D 10000 – 200000, антигена C – 21500 – 56500, антигена E – 450 – 25000, антигена e – 13500 – 24500, антигена c – 37000 – 85000 на 1 эритроцит.

Антиген D состоит из различных подъединиц, или частичных антигенов, известных как эпитопы. В 1977 г. П. Типпет и Р. Сэнджер разделили Rh D на 7 категорий. В 1993 г. С. Ломас представил 9-эпитопную модель антигена Rh D. На конгрессе ISBT в Амстердаме в 1994 г. была предложена 20-эпитопная модель. В сентябре 1996 г. на конгрессе в Нанте принято решение, что существует как минимум 36 различных эпитопов D. На эритроцитах индивидов с резус-положительной принадлежностью могут присутствовать все эпитопы или отсутствовать некоторые из них. Чаще всего эритроциты здоровых лиц экспрессируют все эпитопы антигена D (нормально выраженный D антиген). Кроме того, в настоящее время различают:

- D слабый - характеризуется сниженным количеством детерминант антигена D;
- D вариантный - отсутствие некоторых эпитопов или мутации гена (рис. 35).

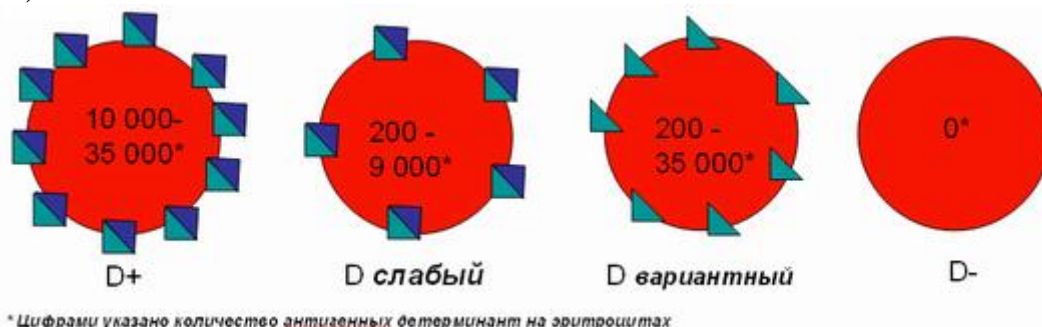


Рис. 35. Разновидности антигена D.

D слабый антиген (D^u) характеризуется тем, что все эпитопы присутствуют, но их количество снижено в 3 – 10 раз, поэтому такие эритроциты вступают в реакцию более слабо, чем эритроциты с нормальным количеством эпитопов. У лиц с D слабым антигеном не могут вырабатываться анти-D антитела, так как все эпитопы присутствуют. Слабая экспрессия D может быть вызвана 3 генетическими механизмами: 1) наследование RhD гена, кодирующего слабую экспрессию D; 2) взаимодействие генов, приводящее к ослаблению экспрессии D; 3) изменения в RhD гене.

Значение фактора D^u крайне велико. Это связано с возможностью ошибок при определении фактора D^u вследствие различного поведения D^u -положительных эритроцитов при реакции в солевых и коллоидных средах и различия активности D^u -фактора у разных лиц. Фактор D^u обладает довольно выраженными антигенными свойствами и способен вызвать образование анти-Rh₀(D) антител, что может служить причиной гемотрансфузионной реакции. С другой стороны, D^u -положительные эритроциты могут обуславливать тяжелую реакцию при введении их больному, сенсibilизированному к фактору Rh₀(D). Все это делает обязательным учет фактора D^u у больных и особенно у доноров. Доноры, отрицательные по фактору Rh₀(D), но имеющие в эритроцитах фактор D^u , так же как и лица, содержащие gh'(C) и gh"(E), не должны быть классифицированы как резус-отрицательные, В то же время больные с фактором D^{u+} , наоборот, должны расцениваться как резус-отрицательные и получать только резус-отрицательную кровь.

В отличие от D слабого, у D вариантных антигенов отсутствуют или мутированы некоторые эпитопы. Однако количество антигенных детерминант нормальное. Различают 13 вариантов антигена D, чаще всего встречаются варианты DII и DIII, имеющие наибольшее количество эпитопов D антигена. Меньшее количество эпитопов имеют варианты DVI, DBT, DFR. Антитела у лиц с вариантами антигена D формируются к отсутствующим эпитопам (в отличие от D слабого). Поэтому беременным с D вариантным показана резус-профилактика. По тем же причинам D вариантного реципиента следует рассматривать как D отрицательного - в противном случае при переливании ему D положительной крови у него начнется выработка анти-D антител.

В настоящее время известно много других факторов этой системы: C^u , E^u , C^w , E^w и др. Из них первые два являются более слабыми вариантами одноименных факторов. Что касается факторов C^w и E^w , то они, по-видимому, являются третьими аллелями соответствующих систем, а возможно, их мутантными вариантами и могут образовывать различные фенотипы: C^{wc} , CC^w или E^{we} , EE^w . Частота фактора C^w 2 %, $E^w < 1$ %.

В 1958 г. был описан образец эритроцитов, взаимодействующий со всеми анти-DC сыворотками, но не взаимодействующий со специфическими анти-С и анти-D. Было предложено назвать антиген, присутствующий на эритроцитах, антигеном G, RhAG (Rh-ассоциированный гликопротеин). Почти все эритроциты, имеющие D и C антигены, имеют G антиген. Эритроциты, не имеющие D и C антигенов, не несут на своей поверхности G антиген. RhAG является продуктом гена RHAG (RH50), расположенного в хромосоме (6p11.21.) и содержащего 10 экзонов. RhAG представляет собой интегральный мембранный гликопротеин, пронизывающий мембрану 12 раз (рис. 36).

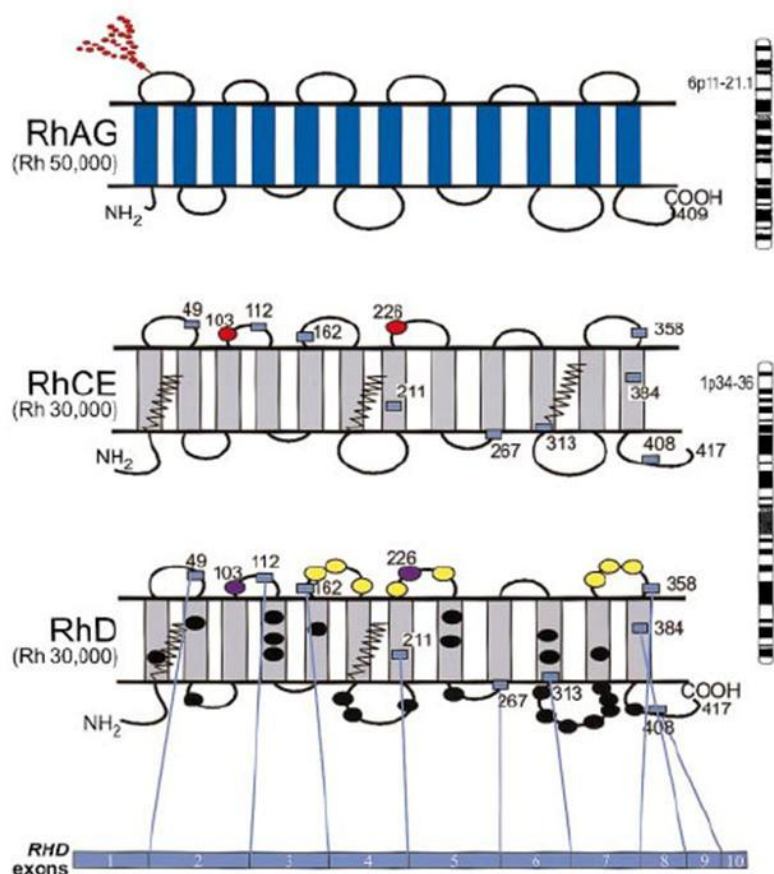


Рис. 36. Мембранные белки RhCE, RhD и RhAG.

RhAG необходим для обеспечения активности антигенов Резус (D и CE). Антигены Резус экспрессируются как комплекс RHCE, RHD и RHAG продуктов (рис. 37). Образование этого комплекса необходимо для связывания антигенов Резус с мембраной эритроцита.

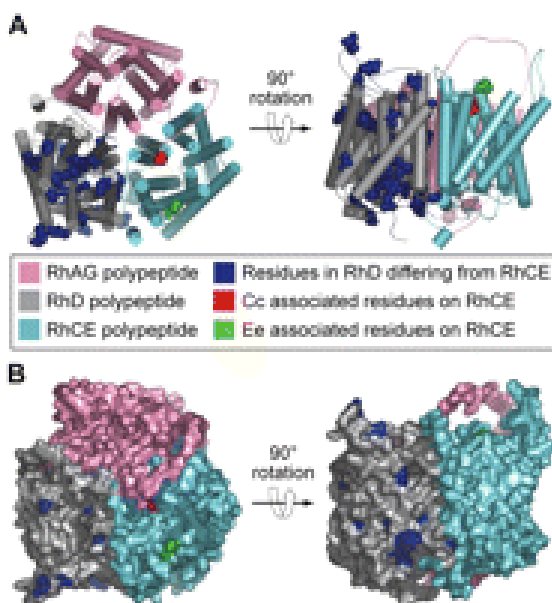


Рис. 37. Комплекс белков RhCE, RhD и RhAG.

Перечень всех антигенов эритроцитов системы Резус приведен в табл. 16.

Таблица 16.

Антигены эритроцитов системы Резус

ISBT № антигена	Символ антигена	ISBT № антигена	Символ антигена	ISBT № антигена	Символ антигена
RH1	D	RH21	C ^G	RH40	Tar
RH2	C	RH22	CE	RH41	Rh41
RH3	E	RH23	D ^w	RH42	Rh42
RH4	c	RH26	c-like	RH43	Crawford
RH5	e	RH27	cE	RH44	Nou
RH6	f	RH28	hr ^{II}	RH45	Riv
RH7	Ce	RH29	Rh29	RH46	Sec
RH8	C ^w	RH30	Go ^a	RH47	Dav
RH9	C ^x	RH31	hr ^b	RH48	JAL
RH10	V	RH32	Rh32	RH49	STEM
RH11	E ^w	RH33	Rh33	RH50	FPTT
RH12	G	RH34	Hr ^b	RH51	MAR
RH17	Ht ₀	RH35	Rh35	RH52	BARC
RH18	Hr	RH36	Be ^a	RH53	JANK
RH19	hr ^s	RH37	Evans	RH54	DAK
RH20	VS	RH39	Rh39	RH55	LOCR

Определяют наличие Rh-фактора при помощи стандартного универсального реагента. Наличие агглютинации указывает на резус-положительную принадлежность исследуемой крови. Отсутствие агглютинации свидетельствует о резус-отрицательной принадлежности исследуемой крови (рис. 38).

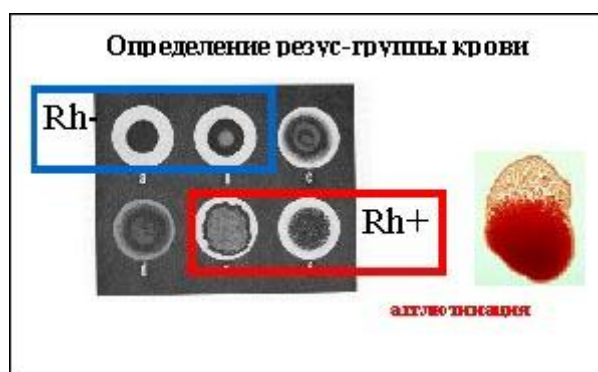


Рис. 38. Определение наличия Rh-фактора.

Частота групп крови Резус неодинакова для различных популяций (табл. 17). Около 85 % европейцев (99 % индейцев и азиатов) имеют резус-фактор и соответственно являются резус-положительными. Остальные же 15 % (7 % у африканцев) не имеют данного белка и являются резус-отрицательными.

Таблица 17.

Распределение частот групп крови Резус в различных популяциях

Популяция	Частота встречаемости в %	
	Rh+	Rh-
Русские	86	14
Норвежцы	85	15
Арабы	72	28
Эскимосы	99 - 100	0 - 1
Мексиканцы	100	0
Индейцы	90 - 98	2 - 10
Австралийские аборигены	100	0
Китайцы	98 - 100	0 - 2
Японцы	99 - 100	0 - 1
Баски	64	36

Система Резус не имеет в норме одноименных агглютининов, но они могут появиться при гемотрансфузиях. Резус-фактор необходимо учитывать при переливании крови (табл. 18). При попадании резус-фактора в кровь резус-отрицательного человека, к нему образуются антирезусные антитела, которые склеивают резус-положительные эритроциты. Доноры и реципиенты крови должны иметь совместимые группы крови. При первом переливании резус-несовместимой крови никакой трансфузионной реакции не будет. Однако в результате сенсibilизации организма реципиента, через 3 - 4 недели в его крови появятся резус-агглютинины. Они очень длительное время сохраняются. Поэтому при повторном переливании резус-положительной крови этому реципиенту произойдет агглютинация и гемолиз эритроцитов донорской крови.

Таблица 18.

Совместимость эритроцитов

Реципиент	Донор	
	Rh+	Rh-
Rh+	+	+
Rh-	-	+

Также при переливании крови необходимо учитывать разновидности антигена D (рис. 39).

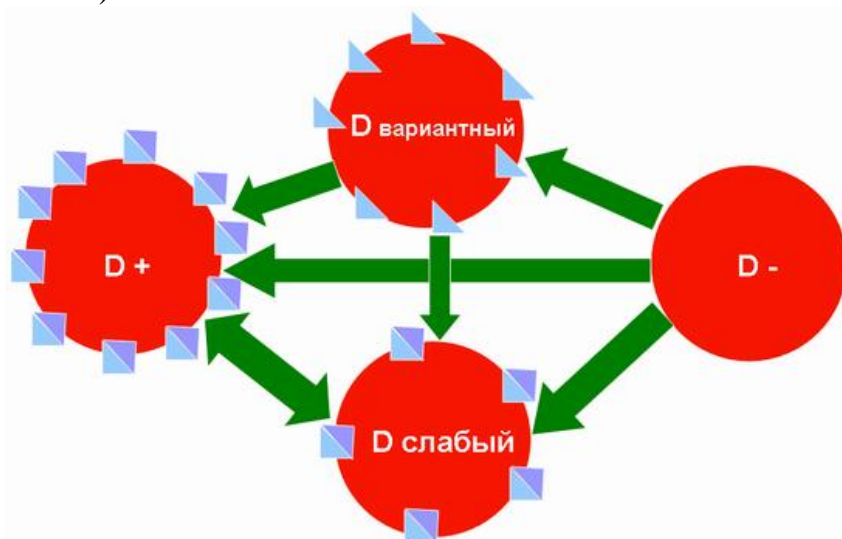


Рис. 39. Схема переливания крови для разновидностей антигена D.

В настоящее время допускается переливание крови только при совпадении АВ0 и Резус принадлежности крови донора и реципиента. Приступать к переливанию крови можно при отсутствии агглютинации в пробах на групповую по системе АВ0 и Резус совместимость крови (табл. 19).

Таблица 19.

Совместимость эритроцитов по системам АВ0 и Резус

Реципиент	Донор							
	0(I) Rh-	0(I) Rh+	A(II) Rh-	A(II) Rh+	B(III) Rh-	B(III) Rh+	AB(IV) Rh-	AB(IV) Rh+
0(I) Rh-	+	-	-	-	-	-	-	-
0(I) Rh+	+	+	-	-	-	-	-	-
A(II) Rh-	+	-	+	-	-	-	-	-
A(II) Rh+	+	+	+	+	-	-	-	-
B(III) Rh-	+	-	-	-	+	-	-	-
B(III) Rh+	+	+	-	-	+	+	-	-
AB(IV) Rh-	+	-	+	-	+	-	+	-
AB(IV) Rh+	+	+	+	+	+	+	+	+

Антитела к различным Rh-антигенам обычно являются иммуногенными, возникают при беременности и при трансфузиях крови, могут служить причиной гемолитической болезни новорожденных и трансфузионных реакций. Встречаются и естественные антитела (анти-E и анти-C^w). Rh антитела являются IgG.

Резус-фактор играет важную роль в формировании гемолитической болезни новорожденных, вызываемой вследствие резус-конфликта иммунизированной матери и эритроцитов плода.

Существуют особые группы системы Резус, встречающиеся главным образом при родственных браках. К этим типам относится, в частности, группа --D--, т. е. содержащая только антиген D без каких-либо аллелей локусов Cc и Ee. Этот фенотип отличается очень высокой агглютинабельностью антигена D.

Фенотип Rh_{null} вообще не содержит антигенов резус. Это может быть обусловлено 2 механизмами: 1) аморфный тип – индивиды гомозиготны по молчащей аллели Rh локуса; 2) регуляторный тип – индивиды гомозиготны по гену X^r (не входит в систему Резус), который подавляет экспрессию резус-антигенов. Эритроциты Rh_{null} характеризуются нарушением мембранных функций. Фенотип Rh_{mod} характеризуется сниженной и вариабельной Rh экспрессией. Связь Rh_{null} и Rh_{mod} с гемолитической анемией (Rh дефицитный синдром) позволяет предположить влияние ауто-антител на выраженность антигенов Резус.

Система Лютеран (LU, Lutheran).

Система Лютеран насчитывает 19 антигенов (табл. 20). Первый антиген открыт в 1946 г. Основными являются 2 антигена — Lu^a (4 %) и Lu^b (96 %), образующие 3 фенотипа: Lu (a+b-) (0,15 %), Lu (a+b+) (7,5 %) и Lu (a-b+) (92,35 %).

Таблица 20.

Антигены эритроцитов системы Лютеран

ISBT № антигена	Символ антигена	ISBT № антигена	Символ антигена
LU1	Lu^a	LU12	Much
LU2	Lu^b	LU13	Hughec
LU3	Lu^{ab}	LU14	
LU4		LU16	
LU5		LU17	
LU6	Jank	LU18	Au^a (Auberger)
LU7		LU19	Au^b
LU8		LU20	
LU9	Mull	LU21	
LU11	Singleton		

Ген LU (BCAM), отвечающий за их синтез, локализован в 19 хромосоме (19q13.32.) и содержит 15 экзонов (рис. 40). Аллельные формы LU1 и LU2 отвечают за синтез антигенов Lu^a и Lu^b , различающихся 1 аминокислотной заменой в 77 положении (гистидин и аргинин, соответственно). Аллельные формы LU18 и LU19 отвечают за синтез антигенов Au^a и Au^b , различающихся 1 аминокислотной заменой в 539 положении (треонин и аланин, соответственно).

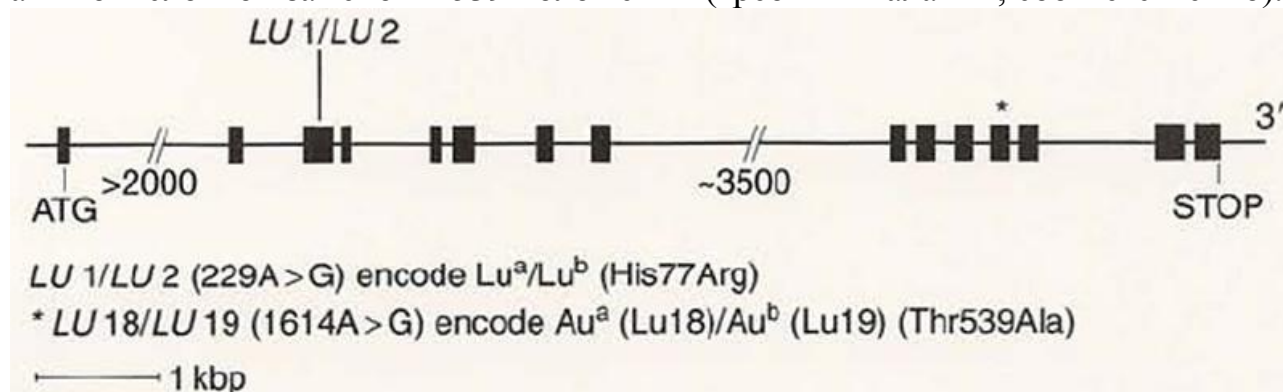


Рис. 40. Структура гена LU (BCAM).

Антигены Лютеран - интегральные мембранные гликопротеины (состоят из 597 аминокислотных остатков), играющие важную роль в межклеточных взаимодействиях (рис. 41).

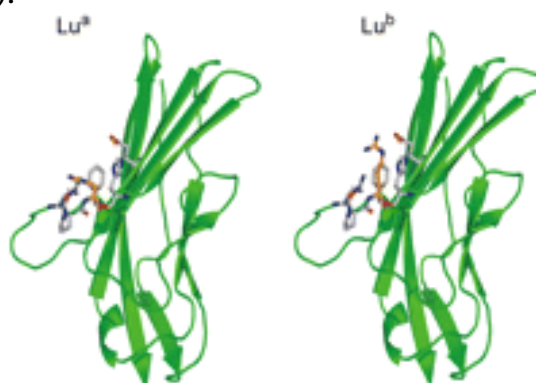


Рис. 41. Модель структуры антигенов Lu^a и Lu^b .

Эта система связана с феноменом выделительства групповых субстанций АВ0. В систему Лютеран включены антигены Au^a (80 %) и Au^b (50 %) (Aubeger), ранее считавшиеся независимой системой.

Антигены Лютеран малоактивны, клиническое значение их невелико. Антигены Lu^a и Lu^b плохо развиты на эритроцитах новорожденных. Антитела анти-Лютеран редки, бывают нормальные (врожденные), могут быть как IgG, так и IgM. Случаев трансфузионных осложнений не описано. В редких случаях могут вызывать слабую форму гемолитической болезни новорожденных. Реакция с антителами анти-Лютеран имеет особенность: при взаимодействии с эритроцитами последние не все вовлекаются в реакцию агглютинации.

Система Лютеран в последнее время привлекла к себе внимание в связи с тем, что найдена связь между антигенами системы Лютеран и HLA-B7, т.е. антигеном гистосовместимости.

Система Келл (KEL, Kell).

Система Келл открыта в 1946 г. В настоящее время насчитывается 24 антигена системы Келл (табл. 21).

Таблица 21.

Антигены эритроцитов системы Келл

ISBT № антигена	Символ антигена	Встречаемость	ISBT № антигена	Символ антигена	Встречаемость
KEL1	K (Kell)	9,0	KEL16	k-like	99,8
KEL2	k (Челлано)	99,8	KEL17	Wk ^a Weeks	0,3
KEL3	Kp ^a (Penney)	2,0	KEL18	Marshall	>99,9
KEL4	Kp ^b (Rautenberg)	>99,9	KEL19	Sublett	>99,9
KEL5	Ku (Total Kell)	>99,9	KEL20	Km	>99,9
KEL6	Js ^a (Sutter)	Белые <0,1	KEL21	Kpc Levay	0,1
KEL7	Js ^b (Matthews)	Белые >99,9	KEL22	Ikar	>99,9
KEL10	UI ^a	Финны 2,6	KEL23	Centauro	<0,1
KEL11	Cote	>99,9	KEL24	Cls	<2,0
KEL12	Bockman	>99,9	KEL25	VLAN	
KEL13	Sgro	>99,9	KEL26	TOU	
KEL14	Santini	>99,9	KEL27	RAZ	

Ген *KEL*, отвечающий за синтез антигенов системы Келл, находится в 7 хромосоме (7q34.) и содержит 19 экзонов (рис. 42). Аллельные формы *KEL1* и *KEL2* отвечают за синтез антигенов К и к. Точковая мутация приводит к замене в полипептидной цепи, состоящей из 732 аминокислотных остатков, в 193 положении треонина (к антиген) на метионин (К антиген). Аллельные формы *KEL3* и *KEL4* отвечают за синтез антигенов Kp^a и Kp^b , различающихся 1 аминокислотной заменой в 281 положении (триптофан и аргинин, соответственно). Аллельные формы *KEL6* и *KEL7* отвечают за синтез антигенов Js^a и Js^b , различающихся 1 аминокислотной заменой в 597 положении (пролин и лейцин, соответственно).

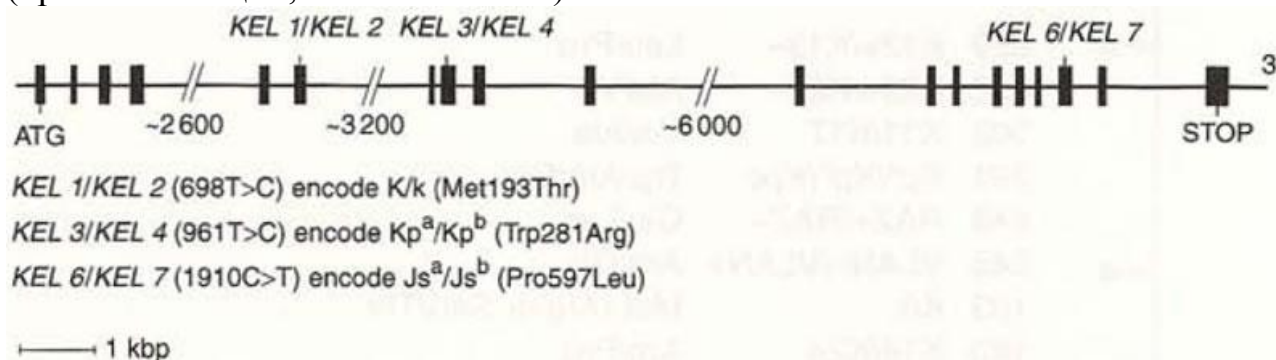


Рис. 42. Структура гена *KEL*.

По биохимической структуре антигены Келл являются гликопротеинами. Они принадлежат к неприлизин (M13) подсемейству цинк-зависимых эндопептидаз, функция которых состоит в активации биоактивных пептидов путем протеолиза неактивных белков – предшественников (рис. 43).

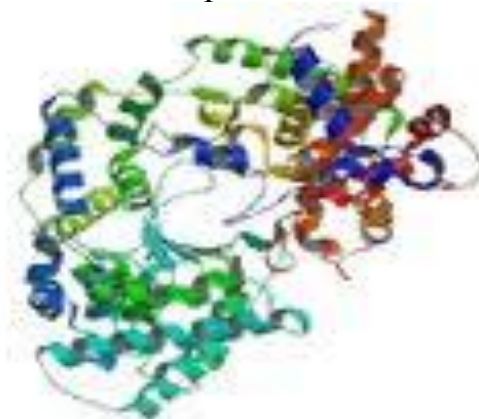


Рис. 43. Модель структуры антигенов Келл.

Наибольшее значение имеют 2 аллельных фактора — Келл (К) (9 %) и Челлано (к) (99,85 %), образующие 3 фенотипа: КК (0,15 %), Кк (7,84 %), кк (91,98 %). Из этих факторов наиболее активен фактор Келл (К), открытый Р. Кумбсом в 1946 г. Он может явиться причиной сенсбилизации, как во время беременности, так и при трансфузиях крови. Фактор Келл имеет большое значение для переливания крови и играет важную роль в развитии гемолитической болезни новорожденных. Фактор Челлано (к) также является активным антигеном, но случаи сенсбилизации к нему очень редки ввиду малого числа к-отрицательных лиц. Однако если такая иммунизация произошла, то фактор Челлано также может быть причиной

гемотрансфузионных осложнений или гемолитической болезни новорожденных. Антитела анти-Келл и анти-Челлано изоиммунного происхождения.

Впоследствии были открыты 2 новых антигена — Пенни (Penney) и Раутенберг (Rauthenberg). Эти антигены были обозначены Kp^a (2 %) и Kp^b (99,9 %). Третьей аллельной парой в системе Келл оказались факторы Саттер (Sutter) Js^a — очень редкий и Мэтью (Matthews) Js^a — очень частый, сначала классифицированные как самостоятельные системы. Антитела анти- Kp^a , анти- Kp^b , анти- Is^a и анти- Is^b являются изоиммунными, образующимися при трансфузиях крови и беременностях. Анти- Kp^b были найдены также у человека независимо от иммунизации.

Антигены системы Келл выявляются на фетальных эритроцитах на ранних сроках беременности. Антитела ко всем антигенам эритроцитов системы Келл являются клинически значимыми, могут вызывать гемолитическую болезнь новорожденных. Анти-К и анти-к вызывают наиболее тяжелые формы с мертворождением. Большинство антител принадлежит к иммуноглобулинам класса G.

Антигены системы Келл по активности стоят на втором месте после системы Резус. Они могут вызвать сенсбилизацию при беременности, переливании крови; служат причиной гемолитической болезни новорожденных и гемотрансфузионных осложнений.

Существует связь между экспрессией антигенов эритроцитов Келл и антигеном K_x , принадлежащим к системе антигенов эритроцитов XK. Отсутствие K_x антигена на эритроцитах значительно снижает экспрессию антигенов системы Келл и может привести к изменению морфологии эритроцитов, что понижает их выживаемость. Данный синдром назван McLeod синдромом.

Система Льюис (LE, Lewis).

В групповую систему Льюис входят 6 антигенов, наиболее часто встречающиеся — Le^a (22 %), Le^b (64 — 72 %), Le^{ab} . Le^a антиген впервые был открыт в 1946 г., Le^b — в 1948 г. Позже было показано, что эта система более сложна (табл. 22).

Таблица 22.

Антигены эритроцитов системы Льюис

Антигены		Фенотип	Встречаемость фенотипов, %	
ISBT №	Символ		Белая раса	Черная раса
LE1	Le^a	$Le(a+b-)$	22	23
LE2	Le^b	$Le(a-b+)$	72	55
LE3	Le^{ab}	$Le(a-b-)$	6	22
LE4	Le^{bH}	$Le(a+b+)$	редко	редко
LE5	ALe^b			
LE6	BLe^b			

Ген LE (FUT3), отвечающий за синтез антигенов системы Льюис, находится в 19 хромосоме (19p.13.3.) и содержит 3 экзона (рис. 44).

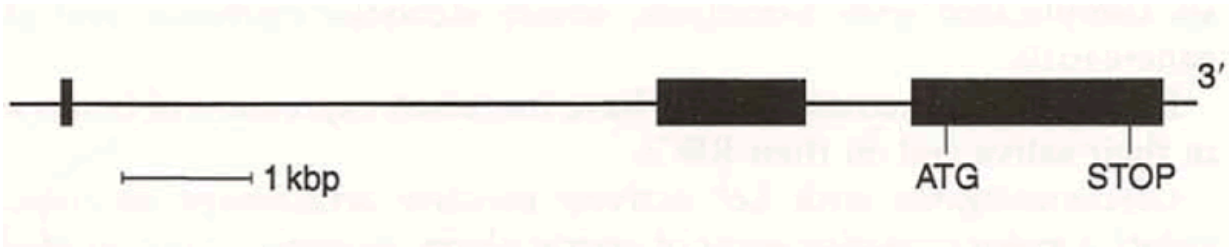


Рис. 44. Структура гена LE (FUT3).

По этому гену известно 11 мутаций. Ген LE кодирует энзим $\alpha(1,3/1,4)$ фукозилтрансферазу (FUT3, H-трансферазу 3 типа), содержащий 361 аминокислоту.

Антигенные эпитопы локализованы на фукозных остатках гликофинголипидов (рис. 45).

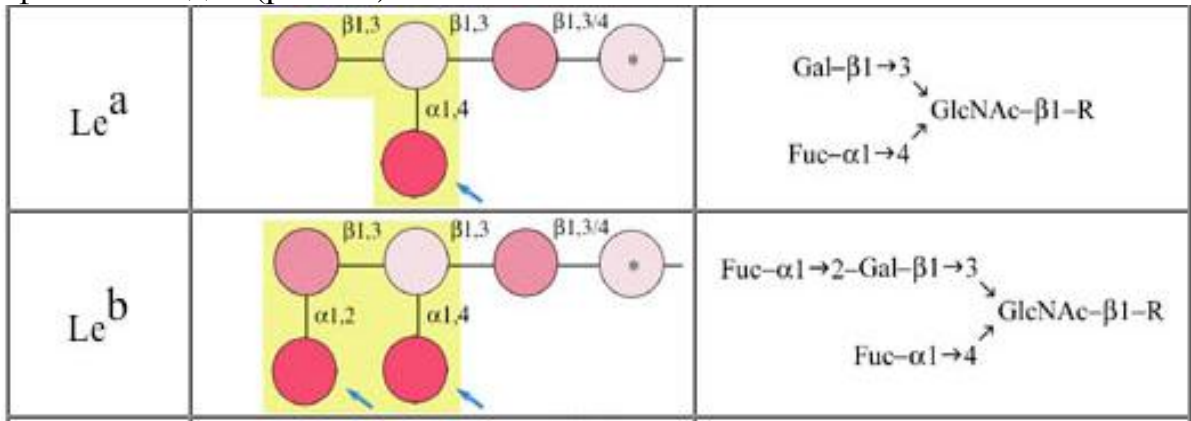


Рис. 45. Биохимическая структура антигенов Le^a и Le^b .

Синтез эпитопов зависит от двух различных фукозилтрансфераз - $\alpha(1,2)$ фукозилтрансферазы (кодируется локусом FUT2) и $\alpha(1,3/1,4)$ фукозилтрансферазы (кодируется локусом FUT3). Биосинтез антигенов Le^a и Le^b включает 2 различных пути. Образование антигена Le^a катализируется энзимом FUT3, добавляющим фукозный остаток к олигосахаридной цепи-предшественнику. У лиц с FUT2 (SeSe и Sese генотип) олигосахаридная цепь-предшественник трансформируется в промежуточный продукт, сходный с H антигеном. Из этого промежуточного продукта под действием FUT3 формируется Le^b антиген (рис. 46).

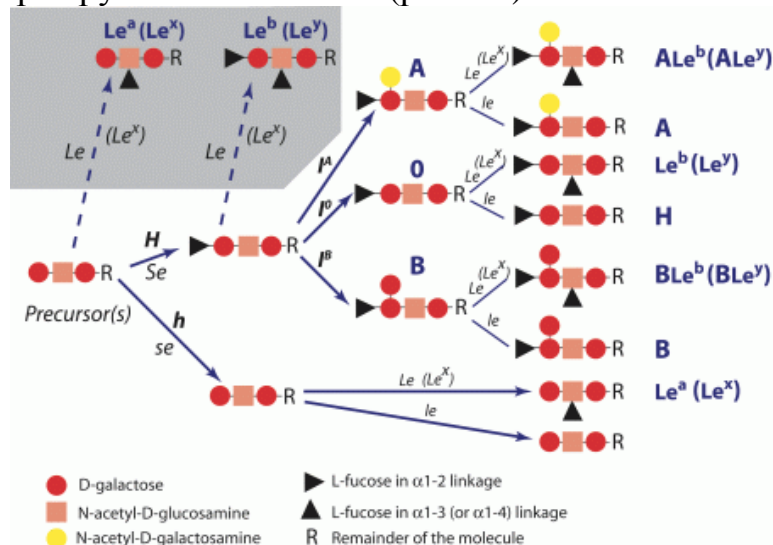


Рис. 46. Биосинтез антигенов Льюис.

Таким образом, фенотипы Le(a+b-) и Le(a-b+) образуются не только при участии гена Le, но и зависят от гена Se. При экспрессии гена FUT2 формируется фенотип Le(a-b+), если же этот ген не экспрессируется – фенотип Le(a+b-). Le(a+b+) фенотип может возникать вследствие мутации в гене FUT2. Нарушение экспрессии гена FUT3 приводит к образованию фенотипа Le(a-b-).

Антигены Льюис находятся в некоторой зависимости от антигенов АВ0. Частота этих факторов неодинакова в различных группах системы АВ0. Помимо этого, принадлежность к той или иной группе Льюис коррелирует с феноменом выделительства групповых веществ системы АВ0. Все лица, содержащие фактор Le^a, являются невыделителями, в то время как выделители групповой субстанции системы АВ0 содержат антиген Le^b. Le^a антиген выражен на эритроцитах лиц, у которых Le ген присутствует, а Se ген отсутствует, поэтому они не секретируют групповые вещества АВН в жидкости организма. Когда оба гена (Le и Se) присутствуют, на эритроцитах продуцируется Le^b антиген. Такие индивиды являются выделителями АВН.

В отличие от других систем антигены Льюис являются первичными антигенами слюны и плазмы крови и только вторично, *in vivo*, абсорбируются на поверхности эритроцитов. Антигены системы Льюис к моменту рождения ребенка выражены не полностью и развиваются в первые месяцы жизни.

Антигены Le^a и Le^b являются относительно малоактивными, но все же могут вызвать образование изоиммунных антител как при беременности, так и при трансфузии крови. Антитела к данным антигенам являются IgM. Хотя антитела анти-Льюис и вырабатываются во время беременности, гемолитической болезни новорожденных они не вызывают, по-видимому, в связи с поздним развитием этого антигена у плода, а также, возможно, в связи с тем, что полные антитела не проходят через плаценту. Вместе с тем антитела анти-Le^a очень редко, но все же могут служить причиной несовместимости.

Некоторые микроорганизмы: одноклеточные паразиты, бактерии, вирусы - используют антигены групп крови в качестве рецепторов для закрепления на эритроците и проникновения внутрь его. Примером связи патологии с определённой группой крови является достоверно повышенная частота заболевания гастритом и язвой желудка среди лиц с группой крови 0(I) Le^b. Оказалось, что возбудитель обоих заболеваний — бактерия *Helicobacter pylori* — на клетках слизистой желудка связывается с антигеном Le^b. У людей с группами крови А, В и АВ антиген Le^b недоступен для бактерий и поэтому не может служить рецептором для возбудителя.

Система Даффи (FY, Duffy).

Система Даффи открыта в 1950 г. Состоит из 6 антигенов: Fy^a (67 %), Fy^b (83 %), Fy3, Fy4, Fy5, Fy6. В целом система представлена 3 фенотипами: Fy (a+b-) (17 %), Fy (a+b+) (49 %), Fy (a-b+) (34 %). Описаны случаи фенотипа Fy (a-b-) (табл. 23). Это дает основание предположить, что в данной системе существует, по крайней мере, еще одна аллель — Fy^x.

Антигены эритроцитов системы Даффи

Антигены		Встречаемость, %		Фенотип	Встречаемость, %	
ISBT №	Символ	Белая раса	Черная раса		Белая раса	Черная раса
FY1	Fy ^a	67	10	Fy(a+b-)	17	9
FY2	Fy ^b	83	23	Fy(a+b+)	49	1
FY3	Fy ³	>99,9	32	Fy(a-b+)	34	22
FY4	Fy ⁴	редко	98	Fy(a-b-)		68
FY5	Fy ⁵	>99,9	32			
FY6	Fy ⁶	>99,9	32			

Эти антигены кодируются геном FY (DARC), локализованным в 1 хромосоме (1q23.2.) и содержащим 2 экзона (рис. 47). Две основные аллели FYA и FYB кодируют антигены Fy^a и Fy^b, различающиеся одной аминокислотой в положении 42 (глицин и аспарагиновая кислота, соответственно). Фенотип Fy (a-b-) может возникать в результате мутации в промоторе гена FYB или же в результате точковой мутации, приводящей к преждевременному образованию стоп-кодона.

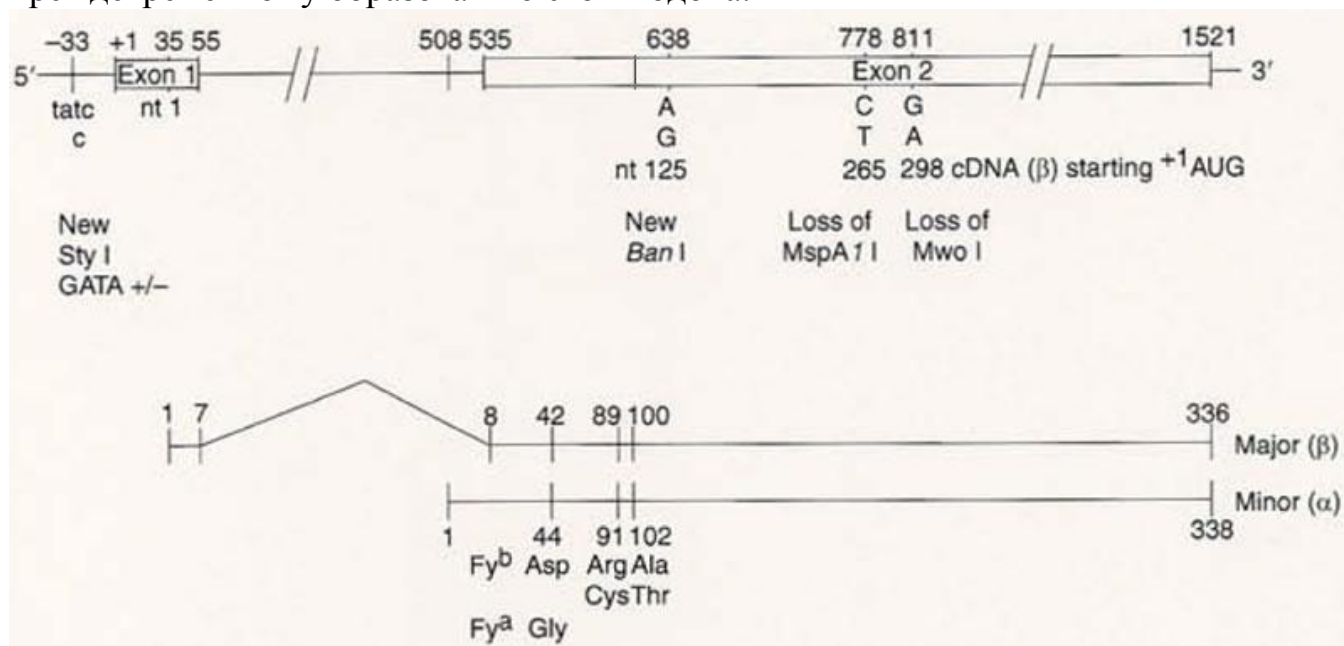


Рис. 47. Структура гена FY (DARC).

По химической природе антигены Даффи являются гликопротеинами (рецепторы хемокинов). Они пронизывают мембрану 7 раз, имеют внеклеточный N-концевой домен и внутриклеточный C-концевой домен (рис. 48). Кроме эритроцитов, они также находятся в других тканях, включая мозг, сердце, почки, легкие, селезенку.

Эритроцитарная, или клиническая, стадия малярии начинается с прикрепления попавших в кровь мерозоитов к специфическим рецепторам на поверхности эритроцитов. В этой связи существует предположение, что лица, не имеющие антигенов Даффи, устойчивы к заражению малярией. Антигены системы Даффи присутствуют на эритроцитах у всех европейцев. В ряде районов Западной Африки, где эпидемии малярии постоянны, этих антигенов лишено до 100 % коренного населения, устойчивого, в отличие от приезжих, к возбудителям малярии (рис. 50).

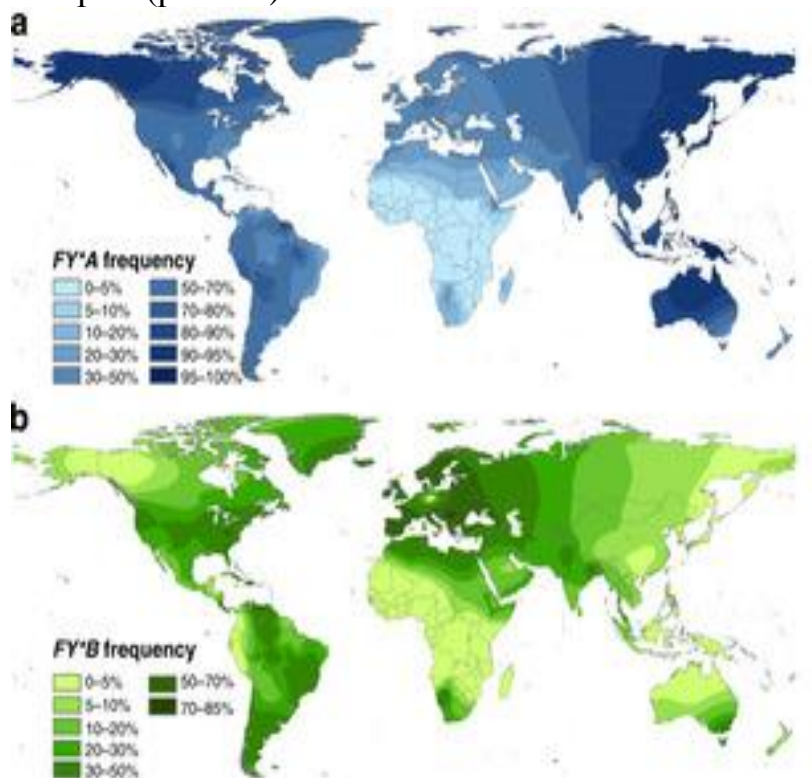


Рис. 50. Распределение частот антигенов Fy^a, Fy^b.

Фенотип Fy (a-b-) чаще всего встречается в Африке (рис. 51).

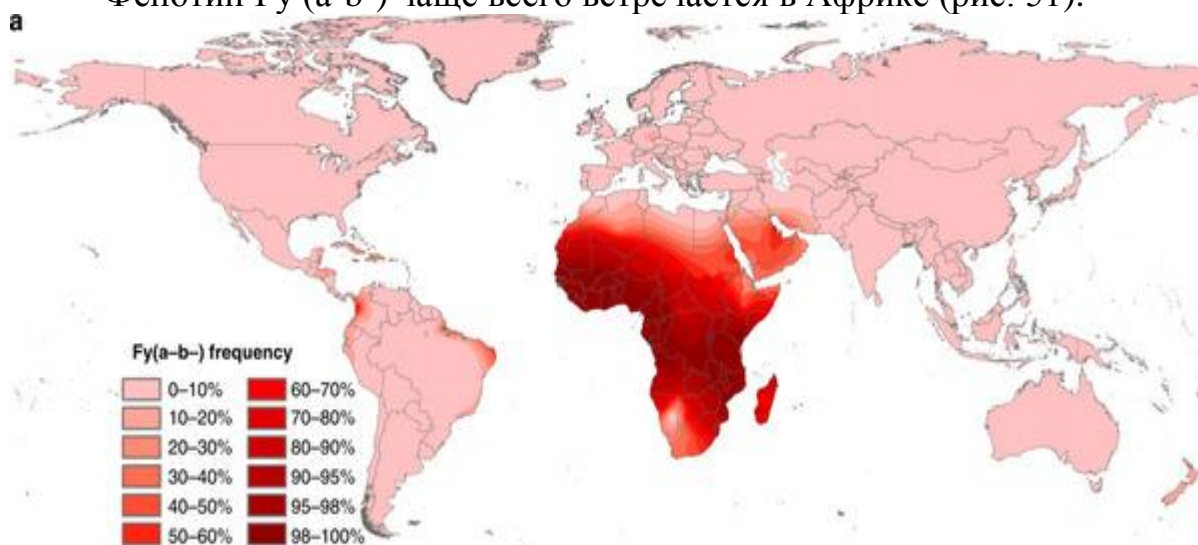


Рис. 51. Распределение фенотипа Fy (a-b-).

Такой пример наглядно иллюстрирует, как в естественных условиях может происходить селекция определённых групп крови.

Система Кидд (JK, Kidd).

Система Кидд состоит из 3 антигенов. Jk^a (53 %), Jk^b (47 %) и Jk^{ab} образуют 3 фенотипа: $Jk(a+b-)$, $Jk(a+b+)$ и $Jk(a-b+)$ (табл. 24). Антиген Jk^a открыт в 1951 г., Jk^b – в 1953 г. В 1959 г. обнаружен фенотип $Jk(a-b-)$.

Таблица 24.

Антигены эритроцитов системы Кидд

Антигены		Встречаемость, %		Фенотип	Встречаемость, %	
ISBT №	Символ	Белая раса	Черная раса		Белая раса	Черная раса
JK1	Jk^a	77	92	$Jk(a+b-)$	26,3	51,1
JK2	Jk^b	74	49	$Jk(a+b+)$	50,3	40,8
JK3	Jk^{ab}	>99,9	>99,9	$Jk(a-b+)$	23,4	8,1
				$Jk(a-b-)$	редко	редко

Эти антигены кодируются геном JK (SLC14A1, HUT11), локализованным в 18 хромосоме (18q12.3.) и содержащим 11 экзонов (рис. 52).

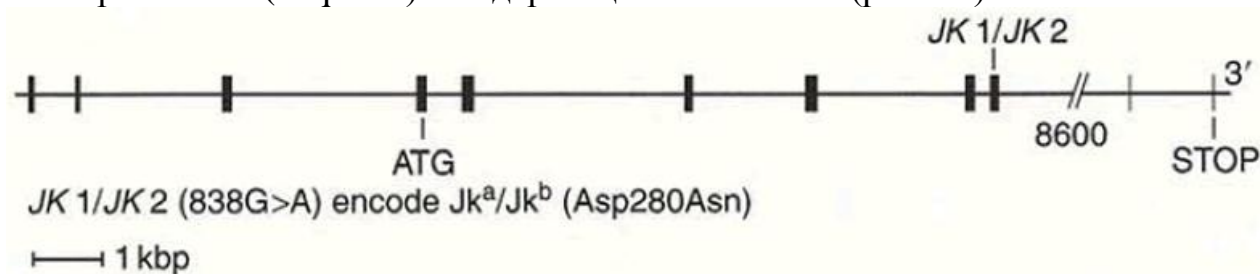


Рис. 52. Структура гена JK (SLC14A1).

Антигены Кидд являются интегральными мембранными гликопротеинами (содержат 389 аминокислотных остатков) и пересекают мембрану эритроцита 10 раз (рис. 53). Участвуют в транспорте мочевины в клетку.

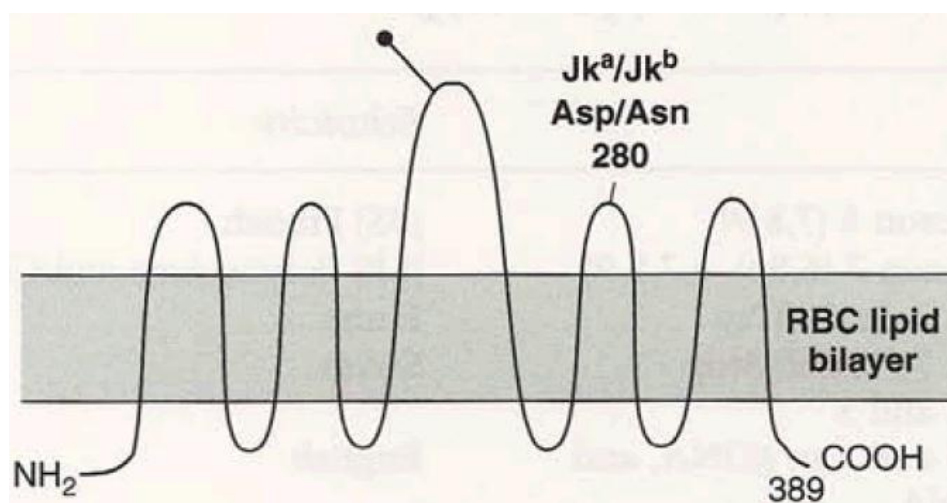


Рис. 53. Положение антигенов Кидд на мембране эритроцита.

Антигенная активность этих факторов невелика, но случаи изоиммунизации встречаются как при беременности, так и при трансфузиях крови. Результатом такой иммунизации может быть заболевание плода и гемотрансфузионное осложнение. Антитела анти-Кидд всегда изоиммунные, встречаются редко и большей частью малоактивны, могут быть как IgG, так и IgM. Отличаются тем, что очень быстро исчезают из организма.

Система Диего (DI, Diego).

Система Диего включает 21 антиген: Di^a , Di^b , Wr^a , Wr^b , Rb^a , WARR, ELO, Wu, Vp^a , Mo^a , Hg^a , Vg^a , Sw^a , BOW, NFLD, Jn^a , KREP, Tr^a , Fr^a , SW1 (табл. 25). Антиген Di^a открыт в Венесуэле в 1956 г. Антиген Di^b открыт в 1967 г. Антигены Wr^a и Wr^b открыты в 1953 г., в 1995 г. включены в состав системы Диего.

Таблица 25.

Антигены эритроцитов системы Диего

Антигены		Встречаемость, %			
ISBT №	Символ	Белая и черная раса	Китайцы	Японцы	Американские индейцы
DI1	Di^a Diego	<0,1	3 - 5	10	2 – 36
DI2	Di^b	>99,9	>99	>99,7	нет данных
DI3	Wr^a Wright	<0,1	<0,1	<0,1	<0,1
DI4	Wr^b	>99,9	>99,9	>99,9	>99,9

Антигены Диего кодируются геном DI (SLC4A1), расположенным в 17 хромосоме (17q21.31.) и содержащим 20 экзонов (рис. 54). Аллельные формы DI1 и DI2 отвечают за синтез антигенов Di^a и Di^b , различающихся 1 аминокислотной заменой в 854 положении (лейцин и пролин, соответственно). Аллельные формы DI3 и DI4 отвечают за синтез антигенов Wr^a и Wr^b , различающихся 1 аминокислотной заменой в 658 положении (лизин и глутаминовая кислота, соответственно).

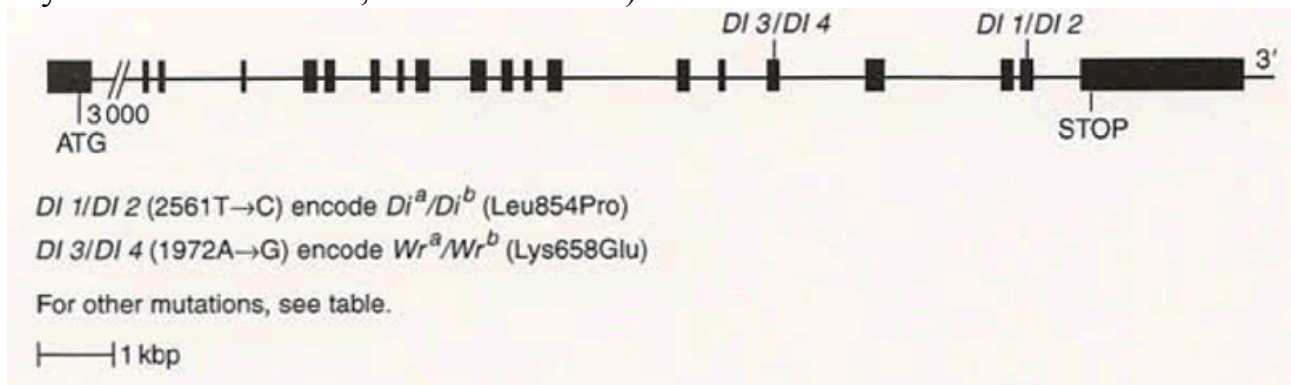


Рис. 54. Структура гена DI (SLC4A1).

Система Диего состоит из 2 групп — Di^+ и Di^- . Принадлежность к Диего-положительной группе присуща лицам монголоидной расы (американские индейцы, китайцы, японцы). В крови европейцев этот антиген практически не встречается.

Антигены Диего находятся на мембранном белке Band 3 (AE1), который является гликопротеином и состоит из 911 аминокислотных остатков. Он выполняет роль трансмембранного транспортёра, переносящего через мембрану эритроцита анионы HCO_3^- и Cl^- и т.д. Белок Band 3 пронизывает мембрану 12 раз. N-концевой домен находится в цитоплазме и взаимодействует с гемоглобином. Мембранный C-концевой домен участвует в поддержании стабильности липидного бислоя (рис. 55). Кроме эритроцитов, антигены Диего также находятся в почках.

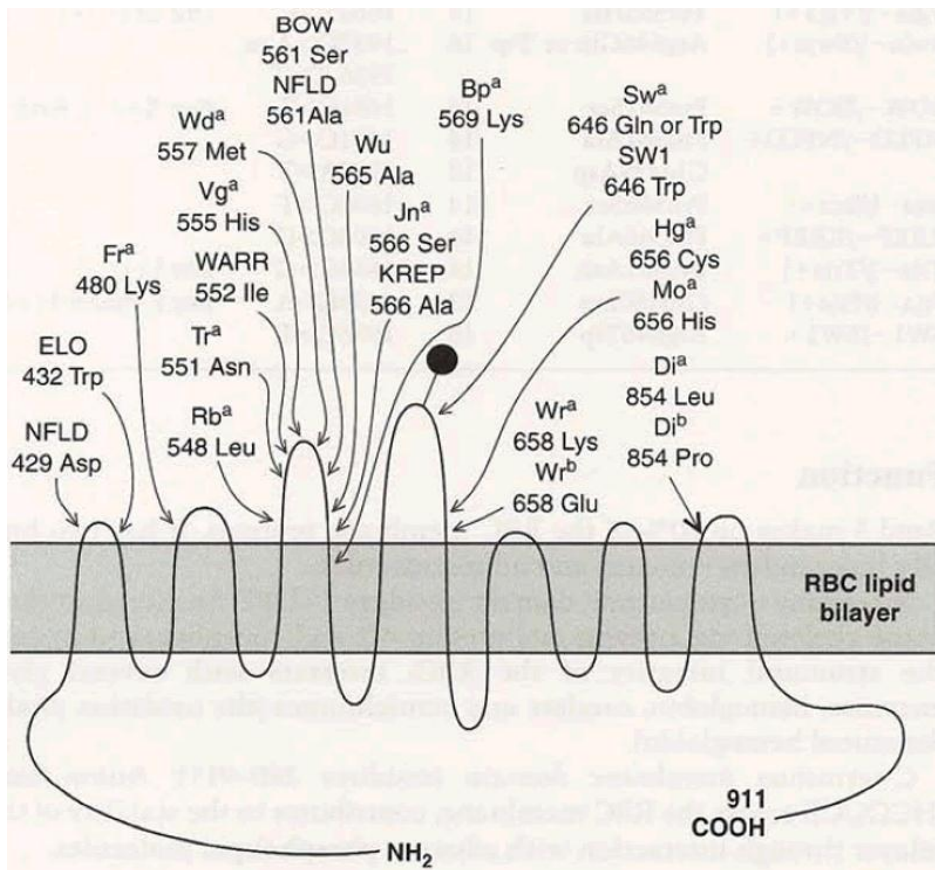


Рис. 55. Положение антигенов Диэго на мембране эритроцита.

Антитела к данным антигенам являются IgG, иногда IgM. Фактор Di^a является изоантигеном и при различии его у супругов может послужить причиной гемолитической болезни плода и гемотрансфузионного осложнения. Di^a-антитела изоиммунные. Антиген Wt^a имеет низкую частоту встречаемости. Wt^a-антитела также могут вызывать гемолитическую болезнь новорожденных и трансфузионные осложнения.

Ввиду большого различия частоты фактора Диэго у различных рас изучение его представляет большой интерес для антропологии и этнографии.

Система Yt (YT, Cartwright).

Система YT содержит 2 антигена: Yt^a и Yt^b. Антиген Yt^a, открытый в 1956 г., имеет высокую частоту встречаемости – 99,7 %. Антиген Yt^b, открытый в 1964 г., встречается редко – 8 %. Кодированы геном YT (ACHE), расположенным в 7 хромосоме (7q22.1.) и содержащим 6 экзонов (рис. 56).

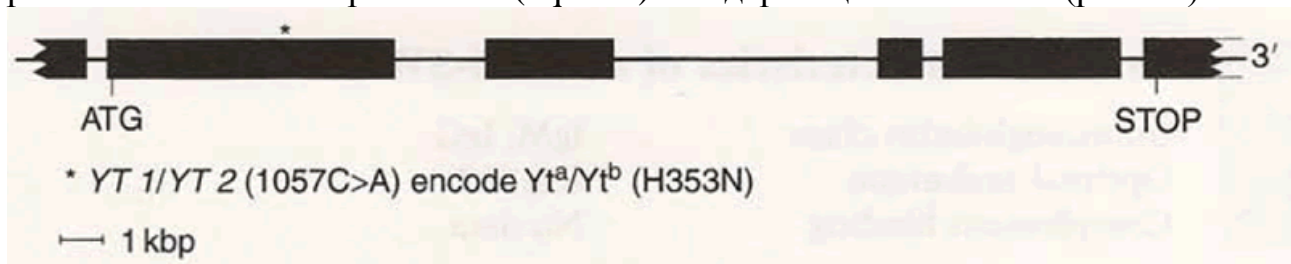


Рис. 56. Структура гена YT (ACHE).

Антигены YT относятся к протеинам (ацетилхолинэстераза) (рис. 57). Антигены Yt^a и Yt^b различаются 1 аминокислотной заменой в 353 положении (гистидин и аспарагин, соответственно).

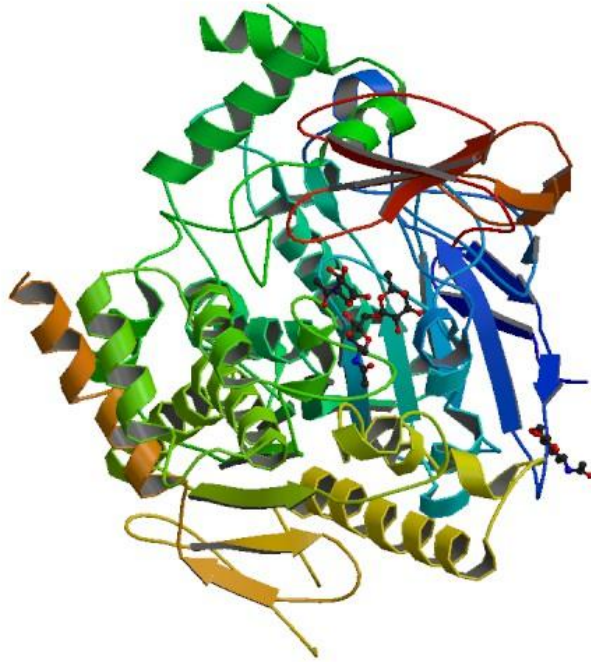


Рис. 57. Модель структуры антигенов YТ.

Антитела анти-YТ относятся к IgG. Случаев посттрансфузионных осложнений и гемолитической болезни новорожденных не описано.

Система Xg (XG).

Система XG представлена 1 антигеном Xg^a. Антиген Xg^a открыт в 1962 г.

Ген XG, отвечающий за синтез данного антигена, находится в X-хромосоме (Xp22.33.) и содержит 10 экзонов (рис. 58).

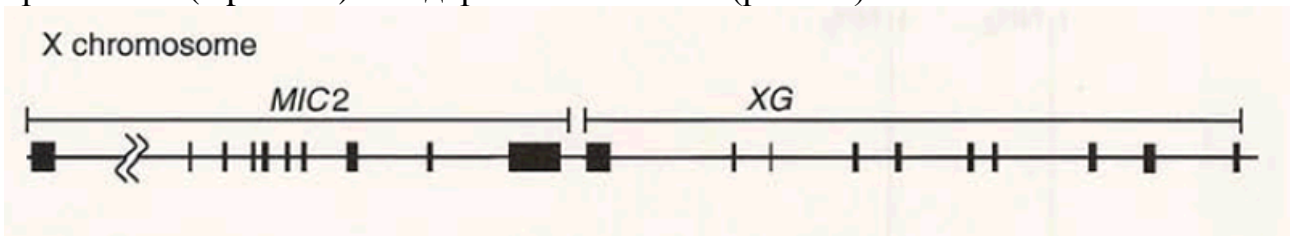


Рис. 58. Структура гена XG.

Антиген Xg^a является гликопротеином, состоит из 180 аминокислотных остатков (рис. 59). Является молекулой клеточной адгезии — участвует в связывании клетки с внеклеточным матриксом и другими клетками.

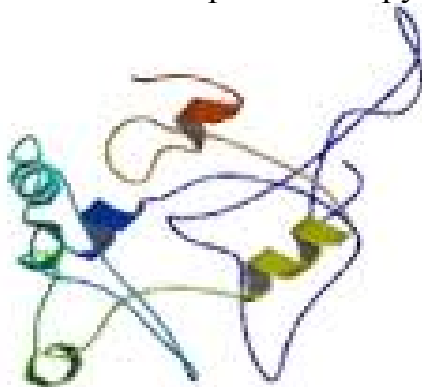


Рис. 59. Модель структуры антигена Xg^a.

Антитела анти-Xg^a относятся к IgG, реже к IgM. Не вызывают посттрансфузионных осложнений и гемолитической болезни новорожденных.

Система Сцианна (SC, Scianna).

Система SC открыта в 1974 г. Представлена 4 антигенами: Sc1 (S_m), Sc2 (Bu^a), Sc3 и Rd.

Ген SC (ERMAP), отвечающий за их синтез, находится в 1 хромосоме (1p34.2.) и включает 11 экзонов (рис. 60). Аллельные формы SC1 и SC2 отвечают за синтез антигенов Sc1 и Sc2, различающихся 1 аминокислотной заменой в 57 положении (глицин и аргинин, соответственно).

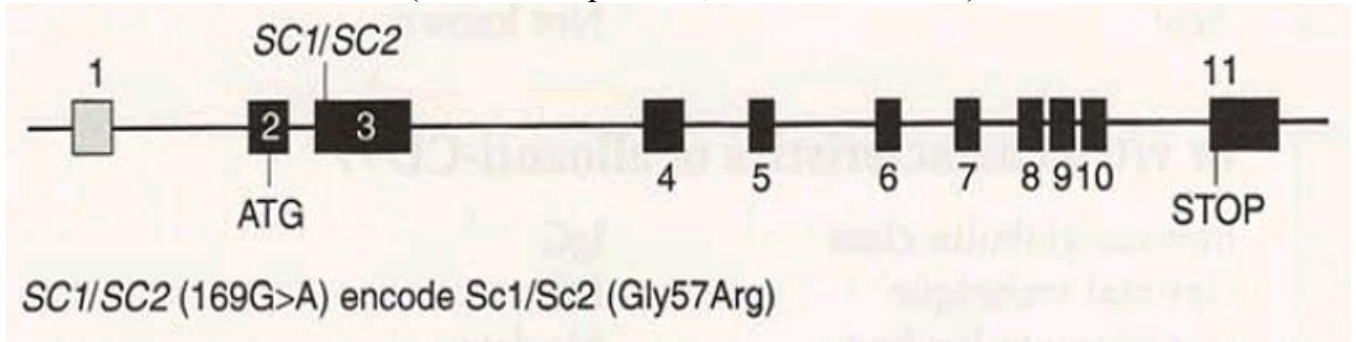


Рис. 60. Структура гена SC (ERMAP).

Антигены являются гликопротеинами. Выполняют функции клеточной адгезии.

Антитела анти-SC относятся к IgG. Могут вызывать посттрансфузионные осложнения и слабую форму гемолитической болезни новорожденных.

Система Домброк (DO, Dombrock).

Система Домброк открыта в 1965 г. Состоит из 2 групп: Do (a^+) и Do (a^-). Представлена 5 антигенами: DO^a (66 %), DO^b (82 %), Gy^a (Gregory), Hy (Holley), Jo^a . Антигены образуют 3 фенотипа: Do^aDo^a (17,6 %), Do^aDo (48,42 %) и $DoDo$ (33,64 %).

Ген DO (ART4/DO), отвечающий за их синтез, находится в 12 хромосоме (12p12.3.) и содержит 3 экзона (рис. 61).

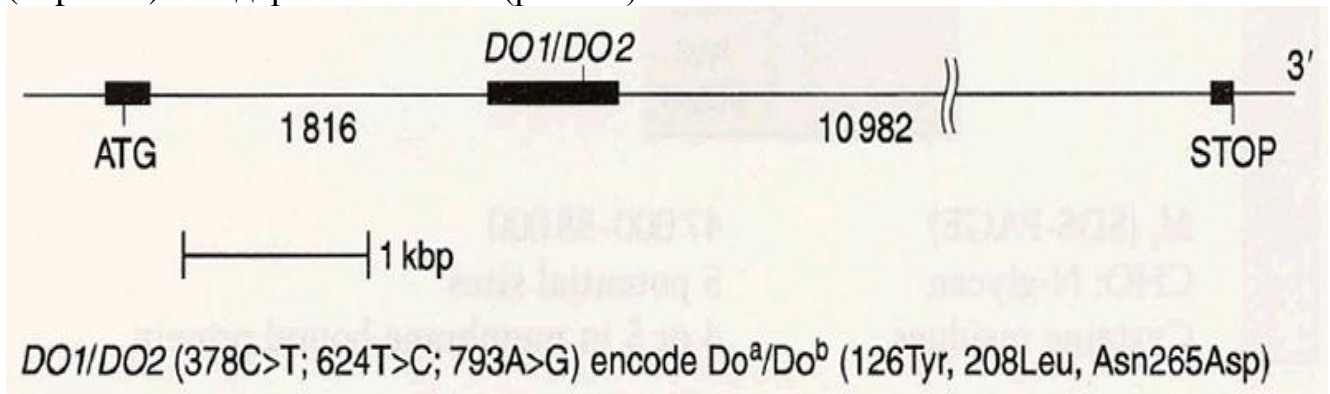


Рис. 61. Структура гена DO (ART4/DO).

Антигены DO относятся к гликопротеинам (семейство АДФ-рибозилтрансфераз), прикреплены к мембране эритроцита гликозил-фосфатидил-инозитолом.

Антигены DO^a и DO^b являются иммуногенными и при трансфузиях вызывают выработку антител. Антитела анти-DO IgG, изоиммунные. Могут вызывать слабую форму гемолитической болезни новорожденных.

Система Колтон (CO, Colton).

Система CO открыта в 1967 г. Представлена 3 антигенами: Co^a , Co^b , Co^{ab} ($Co3$).

Антигены CO кодируются геном CO (AQP1), находящимся в 7 хромосоме (7p14.3.) и содержащем 4 экзона (рис. 62).

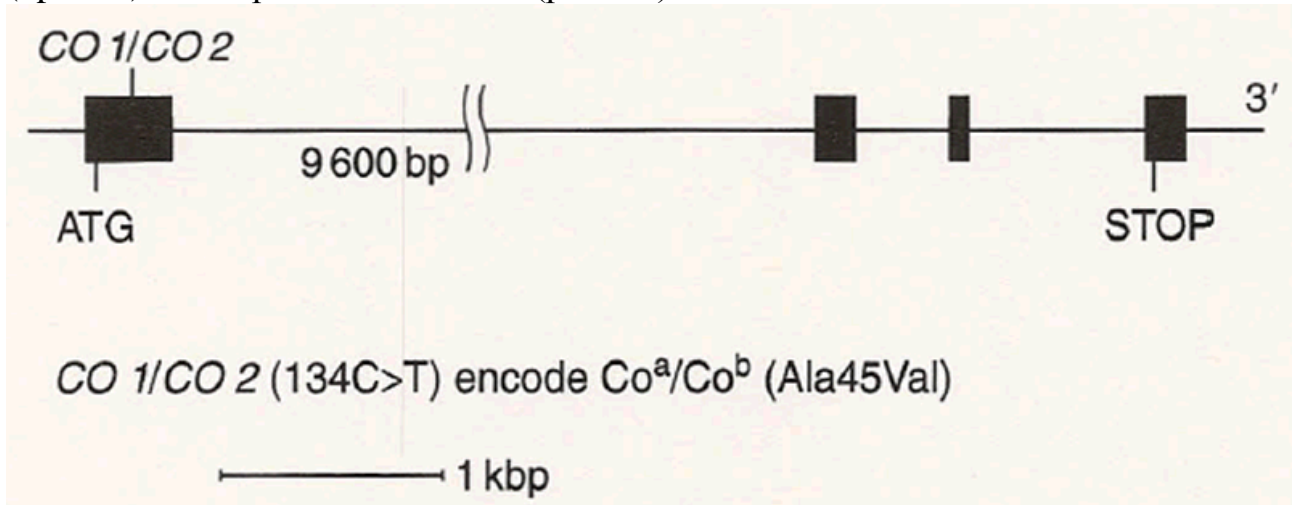


Рис. 62. Структура гена CO (AQP1).

Антигены CO относятся к аквапоринам 1. Аквапорин 1 является тетрамерным интегральным белком. Мономер состоит из 269 аминокислот, содержит 2 tandemных повтора с 3 трансмембранными участками и петлю с характерным мотивом аспарагин-пролин-аланин, которая формирует водный канал (рис. 63). Формирует специфичный водный канал в клеточной мембране, в особенности в эритроцитах и клетках проксимальных канальцев почек. Обеспечивает передвижение воды через клеточную мембрану в направлении осмотического градиента.

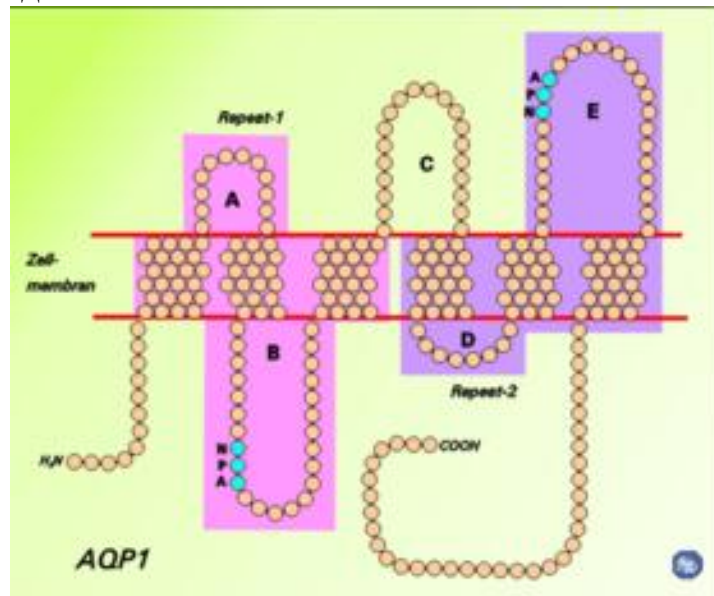


Рис. 63. Структура мономера аквапорина 1.

Антитела анти-CO относятся к IgG. Анти- Co^a могут вызывать посттрансфузионные осложнения и гемолитическую болезнь новорожденных, анти- Co^b - посттрансфузионные осложнения.

Система Ландштейнер – Винер (LW, Landsteiner - Wiener).

Система Ландштейнер – Винер была открыта в 1940 г. Система LW представлена 3 антигенами: Lw^a , Lw^b , Lw^{ab} . Эти антигены вступают в реакцию с антителами обезьян *Macacus rhesus* и первоначально их считали идентичными антигену D (система Резус). В 1963 г. они были выделены в отдельную систему.

Антигены LW кодируются геном LW (ICAM4), находящимся в 19 хромосоме (19p13.2.) и содержащим 3 экзона (рис. 64).

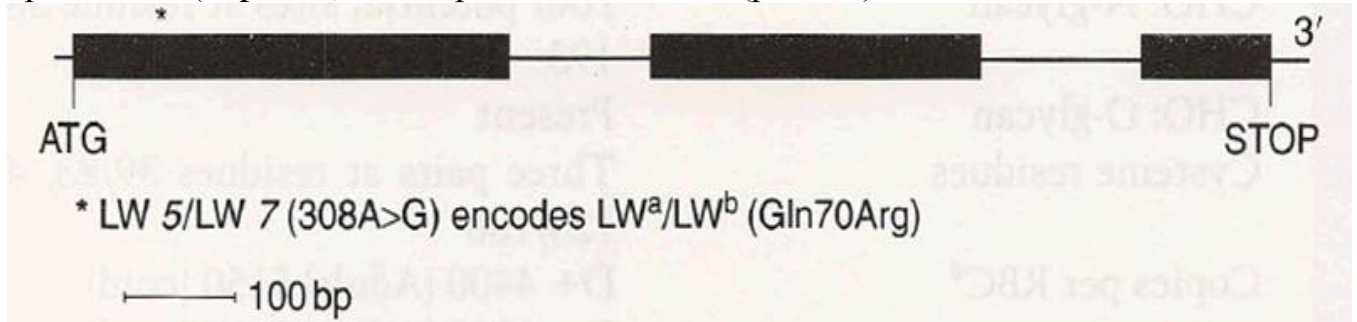


Рис. 64. Структура гена LW (ICAM4).

Антигены LW являются интегральными мембранными гликопротеинами, структурно сходными с антигеном D. Выполняют функцию клеточной адгезии и являются лигандами для интегринов $\alpha_1\beta_2$, $\alpha_4\beta_1$, $\alpha_v\beta_1$, $\alpha_v\beta_5$ и $\alpha_v\beta_3$, участвуя в передаче межклеточных сигналов.

Антитела к данным антигенам могут относиться к иммуноглобулинам класса G и M. Не вызывают посттрансфузионных осложнений и гемолитической болезни новорожденных.

Система Чидо – Роджерс (CH/DG, Chido - Rodgers).

Система CH/RG открыта в 1967 г. Она включает 7 антигенов: Ch1 (> 90 %), Ch2 (> 90 %), Ch3 (> 90 %), Ch4 (> 90 %), Ch5 (> 90 %), Ch6 (> 90 %), WH (15 %).

Гены CH/RG (C4A, C4B), отвечающие за синтез антигенов C4A (RG) и C4B (CH), тесно связаны между собой и находятся в 6 хромосоме (6p21.3.). Оба гена включают по 41 экзону.

Антигены CH/RG входят в систему комплемента. Система комплемента — комплекс белков, постоянно присутствующих в крови. Это каскадная система протеолитических ферментов, предназначенная для гуморальной защиты организма от действия чужеродных агентов, она участвует в реализации иммунного ответа организма. Является важным компонентом как врождённого, так и приобретённого иммунитета. Комплемент — система белков, включающая около 20 взаимодействующих компонентов, работает как каскад биохимических реакций. Антигены CH/RG представляют собой две изоформы: C4A (кислая) и C4B (щелочная) C4 компонента системы комплемента, участвующего в активации комплемента по классическому пути (рис. 65).

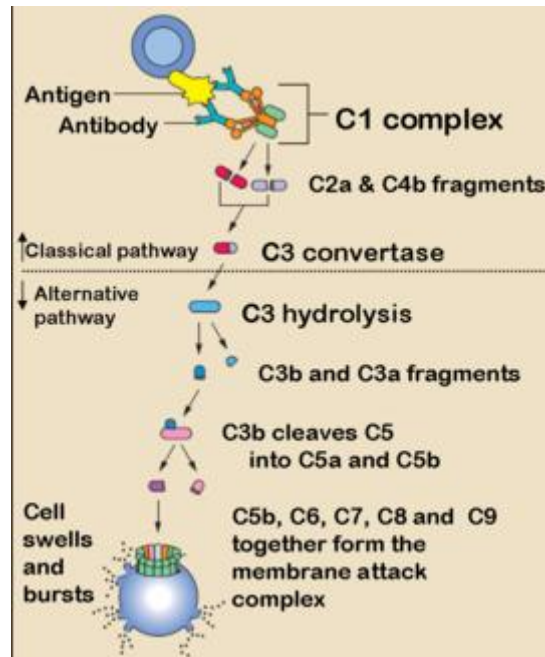


Рис. 65. Пути активации системы комплемента.

Многообразие С4 системы комплемента может играть роль в осуществлении иммунного ответа. Причинами этого многообразия могут быть размер гена, число генов и модификации ДНК. Число копий С4А и С4В у разных индивидуумов может быть от 0 до 6. Причиной дупликаций может служить неравный кроссинговер. Размер гена зависит от наличия вставки в 9 интроне С4В. С4А и С4В изоформы различаются 8 аминокислотами. 11 нуклеотидных замен, обуславливающих различия между С4А и С4В изоформами, локализованы в 25 – 28 экзонах. Различия между антигенами СН/РГ обусловлены 60 нуклеотидными заменами в кодирующих и некодирующих районах.

Антитела к данным антигенам являются IgG, не вызывают посттрансфузионных осложнений и гемолитической болезни новорожденных. Наследуемое отсутствие генов С4 может быть фактором предрасположенности к инсулин-зависимому диабету, а также связано аутоиммунными заболеваниями и ревматоидным артритом.

Система Hh (H).

Существование независимого от системы АВ0 самостоятельного генного локуса H, ответственного за генетическую реализацию групповой субстанции H в эритроцитах крови человека, впервые было доказано У. Уоткинсом и У. Морганом в 1952 г. при исследовании трех поколений (родословной) одной семьи, три члена которой относились к типу Бомбей, происходили от родителей с разными группами крови по системе АВ0 (0 и В), генотипически гетерозиготных (H/h) по аллелям генного локуса H. Сравнивая группы крови членов этой семьи и их генотип по аллелям H и h, было замечено, что группы крови не зависят от генов H и h, т.е. рецессивный ген h не был сцеплен с каким-то одним геном системы АВ0, а встречался у лиц с различными группами крови по системе АВ0 и в гомозиготном состоянии рецессивный ген угнетал выработку антигенов системы АВ0 (рис. 66).

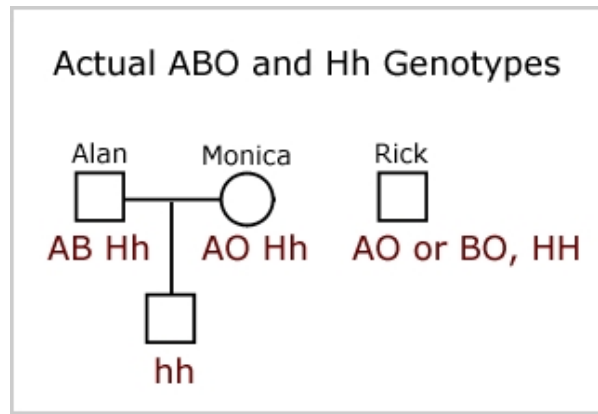


Рис. 66. Сопоставление ABO и Hh генотипов.

Перемещение антигена Н из системы ABO в систему антигенов Hh было произведено в соответствии с главным принципом классификации – общностью контролирующих генов. Антигены системы ABO и Hh синтезируются под контролем двух независимых друг от друга локусов, расположенных на разных хромосомах: ABO – 9, Hh – 19.

Ген Н (FUT1) локализован в 19 хромосоме (19q13.33.) и содержит 4 экзона (рис. 67).

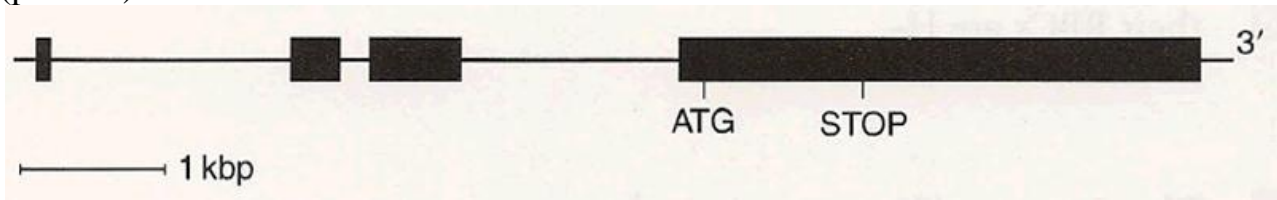


Рис. 67. Структура гена Н.

Ген Н (FUT1) контролирует фермент $\alpha(1,2)$ -фукозилтрансферазу, под действием которого формируется из особого вещества-предшественника — церамидпентасахарида — антиген Н эритроцитов, являющийся остатком фукозы. Далее гены I^A и I^B системы ABO через активность контролируемых ими ферментов формируют из Н-антигена, являющегося для них исходным материалом, антигены А или В (рис. 68).

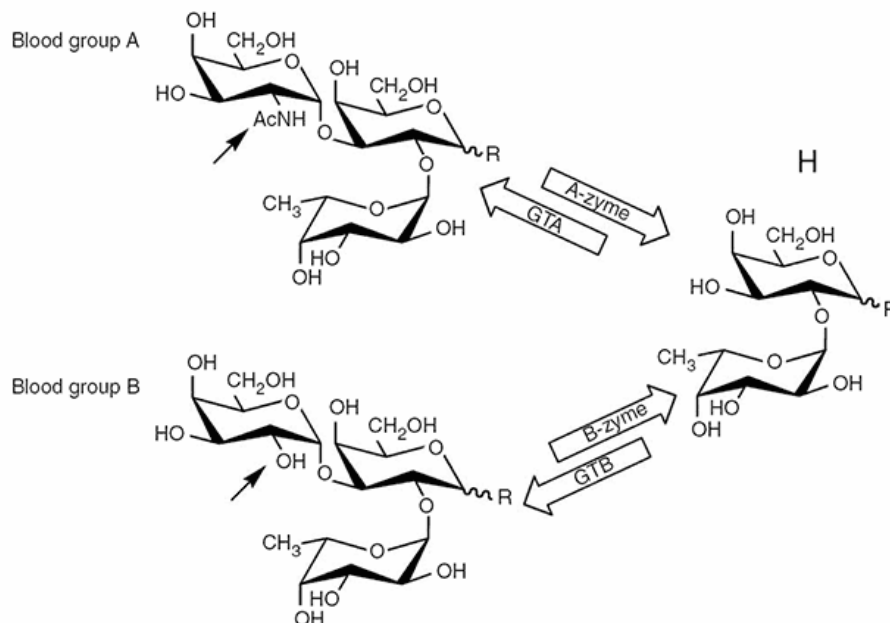


Рис. 68. Строение антигенов А, В, Н.

Отличия в серологической специфичности определяются терминальными сахарами, прикрепленными к основной цепи. Они различны у трех антигенов: L-фукоза — для антигена H; ct-N-ацетилгалактозамин - для антигена A; D-галактоза — для антигена B (рис. 69).

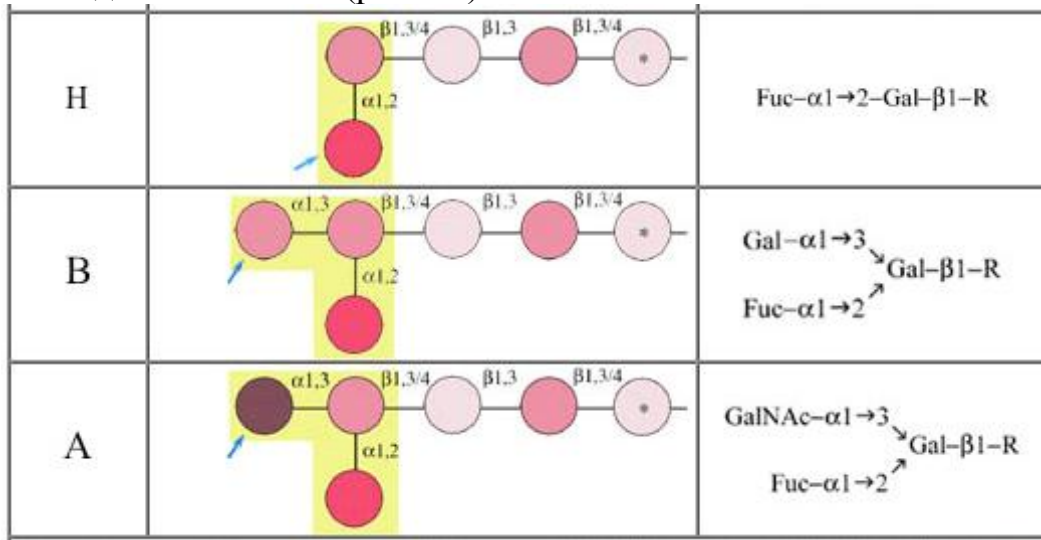


Рис. 69. Биохимическая структура антигенов A, B, H.

Ген i^0 не контролирует трансферазу, и H-антиген остается неизменным. Антиген H постоянно присутствует в эритроцитах лиц группы крови 0(I).

В крайне редких случаях имеется дефектное H-вещество, которое не связывается с ферментом, добавляющим концевые углеводные остатки. У носителей группы крови 0(I) это приводит к наличию фенотипа Бомбей. Это очень редкая группа, не содержащая антигенов A, B, H, но содержащая антитела α , β , анти-H. Этот дефект обусловлен рецессивной мутацией h в локусе, негомологичном локусам A и B. Эта мутация приводит к появлению преждевременного стоп-кодона, в результате чего образуется белок с нехваткой 50 аминокислотных остатков на C-конце, что делает его неактивным (рис. 70).

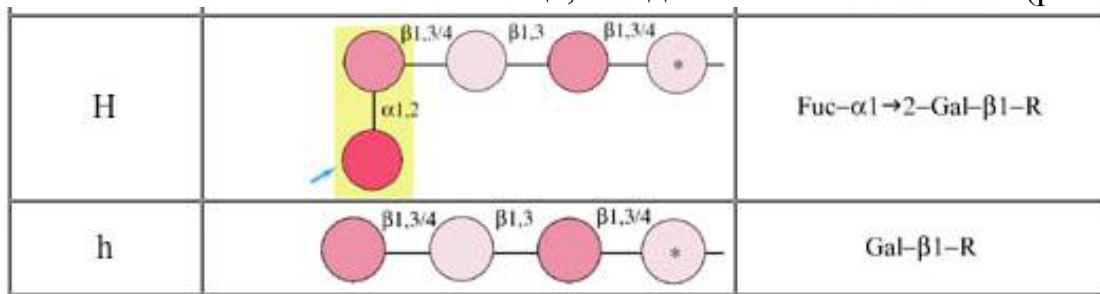


Рис. 70. Биохимическая структура антигенов H и h .

При наличии аллелей I^A и I^B вместе с генотипом hh антигены A и B в крови не обнаруживаются. Такая кровь была впервые обнаружена у жительницы города Бомбея, за что и получила название «тип Бомбей». У этой женщины определили группу крови 0(I) вместе с генотипом hh , хотя ее родители имели группу крови AB, а сын был носителем аллели I^B . Впоследствии такой исключительно редкий тип крови был встречен не только в Индии.

Антитела анти-H являются IgM, реже IgG. Могут вызывать слабые посттрансфузионные осложнения у людей с группой крови 0. Случаев гемолитической болезни новорожденных не выявлено.

Система K_x (XK).

Система XK тесно связана с системой Келл. В отдельную систему выделена в 1990 г. Система XK представлена 1 антигеном K_x, представляющим собой гликопротеин.

Кодируется антиген K_x геном KX (XK), локализованным в X-хромосоме (Xp21.1.) и включающим 3 экзона (рис. 71).

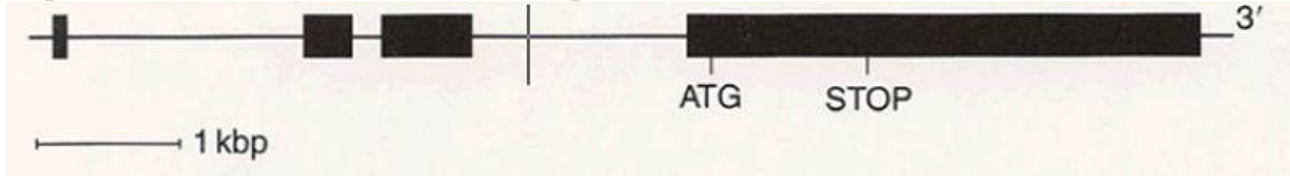


Рис. 71. Структура гена XK.

Антиген K_x является мембранным интегральным белком и пересекает клеточную мембрану 10 раз (рис. 72). Кроме эритроцитов, он присутствует в скелетных мышцах.

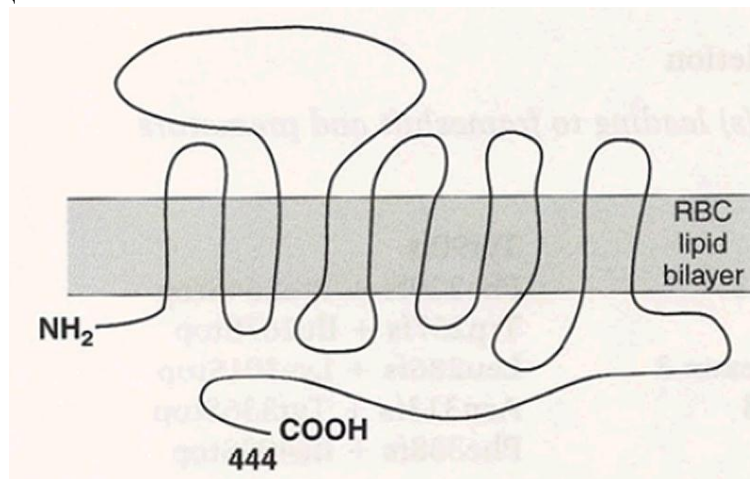


Рис. 72. Положение антигена K_x на мембране эритроцита.

Вероятно, что антиген K_x является предшественником антигенов Келл. Система XK включает 2 аллели гена XK: XK₁ и XK₀. XK₁ связана с нормальной экспрессией антигенов Келл. XK₀ связана со сниженной экспрессией антигенов Келл, обозначаемой как синдром McLeod. Данный синдром характеризуется умеренной врожденной гемолитической анемией с нарушением морфологии эритроцитов, мышечной дистрофией, кардиомиопатией. Синдром McLeod встречается в основном у мужчин. Этот синдром может быть связан с другими X-сцепленными заболеваниями (хронический грануломатоз, миодистрофия Дюшенна). Это объясняется тем, что гены этих заболеваний, также, как и ген XK, расположены в коротком плече X-хромосомы. Делеции в этой части X-хромосомы могут приводить к сочетанию данных заболеваний.

Антитела анти-K_x редко встречаются и вырабатываются у лиц с синдромом McLeod, у которых данный антиген отсутствует. Антитела являются IgG, могут вызывать посттрансфузионные осложнения.

K₀-фенотип – редко встречающийся фенотип, характеризующийся отсутствием всех антигенов Келл. Это рецессивный признак, возникающий в результате гомозиготности по гену K₀. Хотя весь комплекс антигенов Келл отсутствует, антиген K_x присутствует в избытке, но не трансформируется в антигены Келл.

Система Гебрич (GE, Gebrich).

Система Гебрич открыта в 1960 г. Содержит 7 антигенов: Ge2, Ge3, Ge4, Wb, Ls^a, An^a, Dh^a. В отдельную систему они выделены в 1990 г.

Антигены GE кодируются геном GE (GYPC), находящимся во 2 хромосоме (2q14.3.) и содержащим 4 экзона (рис. 73).

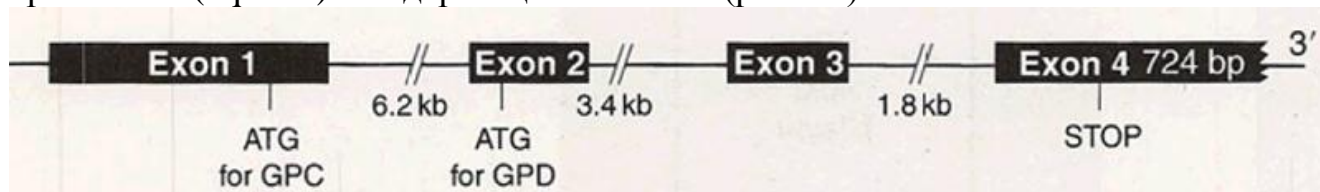


Рис. 73. Структура гена GE (GYPC).

Антигены GE являются гликофоринами C и D, поддерживающими целостность мембраны эритроцитов. Гликофорин D идентичен гликофору C за исключением отсутствия первых 21 аминокислотных остатков (рис. 74).

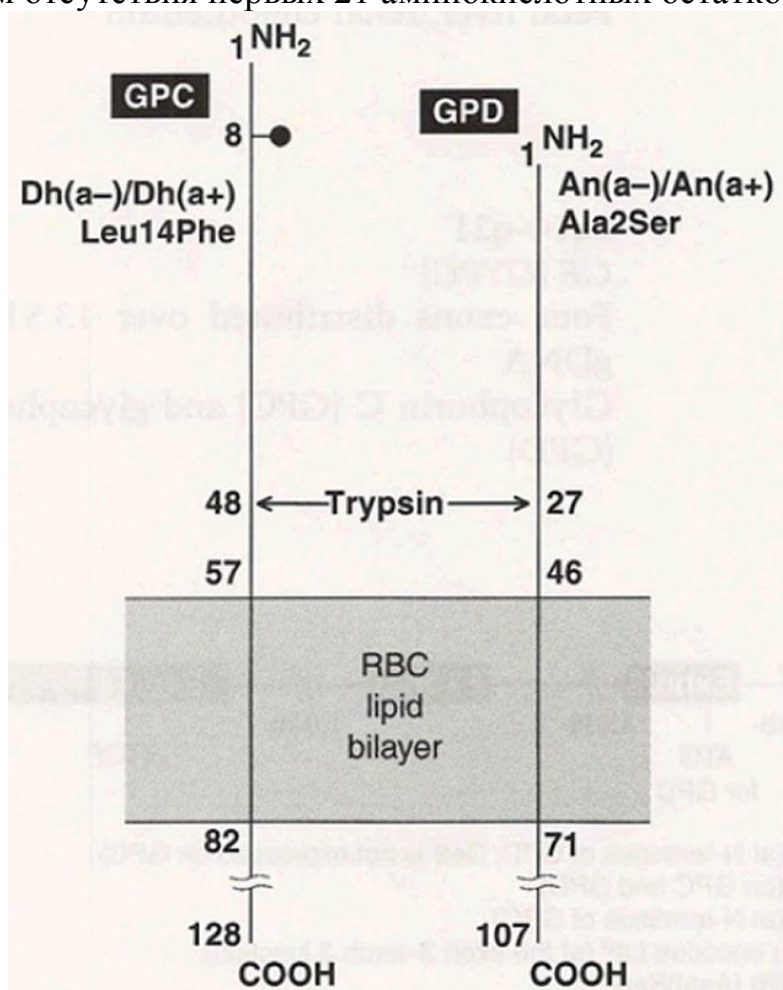


Рис. 74. Биохимическая структура антигенов Гебрич.

Гликофорины C и D образуются вследствие альтернативного использования двух AUG инициаторных кодонов в положениях 1 и 66 мРНК. Недостаток антигенов Гебрич связан с нарушением морфологии эритроцитов.

Антитела к данным антигенам являются IgG, не вызывают посттрансфузионных осложнений и гемолитической болезни новорожденных. Гликофорины C и D могут служить рецепторами к вирусам гриппа А и В.

Система Кромер (Cromer, CROM).

Система Кромер открыта в 1965 г. Состоит из 14 антигенов: Cr^a, Tc^a, Tc^b, Tc^c, Dr^a, Es^a, IFC, WES^a, WES^b, UMC, GUTI, SERF, ZENA, CROV.

Антигены Кромер кодируются геном CROM (DAF), расположенным в 1 хромосоме (1q32.2.) и содержащим 11 экзонов (рис. 75).

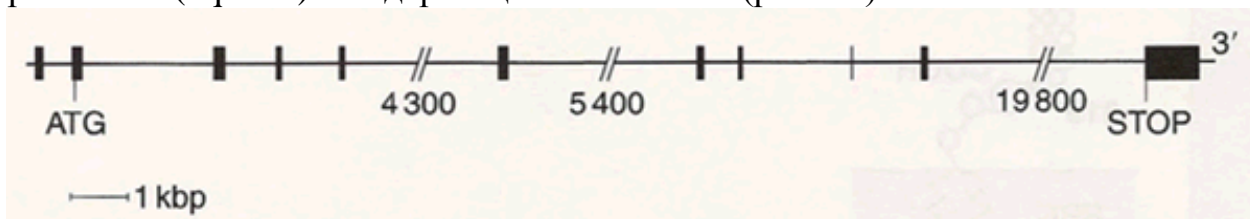


Рис. 75. Структура гена CROM (DAF).

Антигены находятся на гликопротеине DAF (фактор распада, стимулятор гемолиза). DAF входит в систему комплемента (ингибирует сборку C3 и C5 конвертаз). Структура DAF включает 4 повторяющихся домена SCR 1 – 4 (примерно по 60 аминокислотных остатков в каждом). Антигены системы Кромер находятся на разных участках гликопротеина DAF, что обусловлено нуклеотидными заменами в SCR доменах DAF (рис. 76).

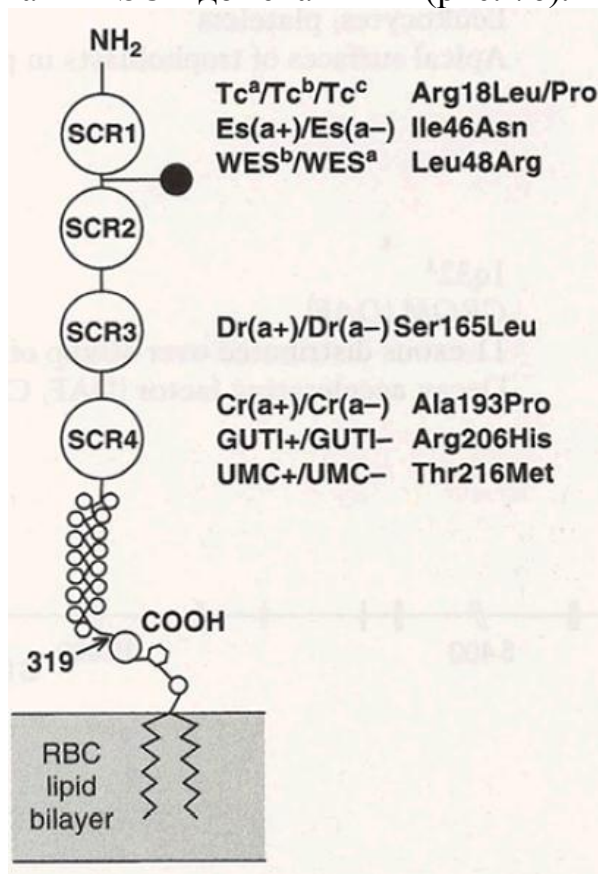


Рис. 76. Биохимическая структура антигенов Кромер.

DAF является рецептором для энтеровируса и *Escherichia coli*. Отсутствие DAF приводит к фенотипу Inab.

Антитела к антигенам системы Кромер являются IgG, не вызывают гемолитической болезни новорожденных, могут в редких случаях приводить к посттрансфузионным осложнениям.

Система Кнопс (KN, Knops).

Система KN открыта в 1970 г. Представлена 8 антигенами: Kn^a, Kn^b, McC^a, SI1, Yk^a, McC^b, SI2, SI3. В отдельную систему они выделены в 1992 г.

Антигены KN кодируются геном KN (CR1), находящимся в 1 хромосоме (1q32.2.) и содержащим 39 экзонов (рис. 77). Экспрессия данного гена приводит к синтезу 4 белковых изоформ, что связано с наличием дупликаций, делеций и неравного кроссинговера.

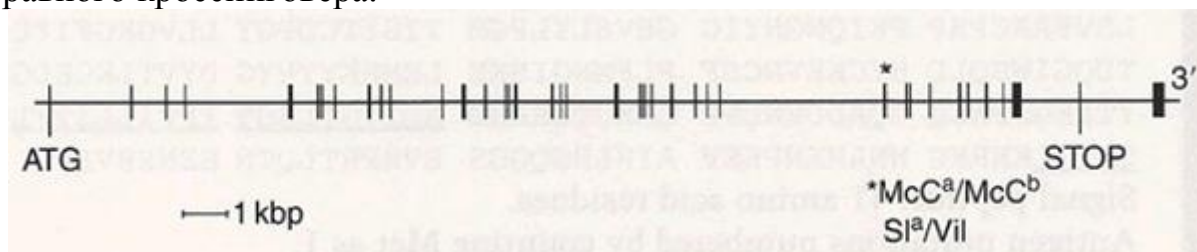


Рис. 77. Структура гена KN (CR1).

Антигены KN находятся на интегральном мембранном гликопротеине CR1 (рецептор комплемента). CR1 содержит 29 – 32 повтора (CCPs), организованных в 4 длинных гомологичных района (LHRs), ответственных за связывание с системой комплемента (рис. 78).

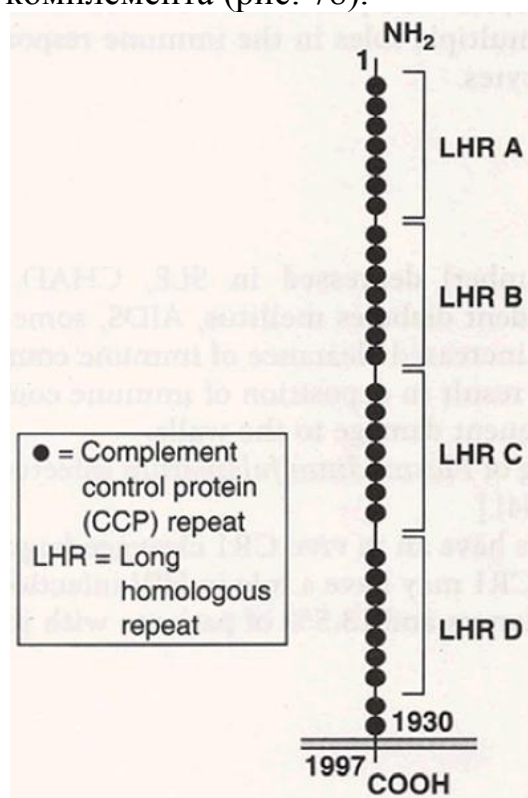


Рис. 78. Белок CR1 – рецептор комплемента.

CR1 связывается с C3b и C4b и подавляет активацию системы комплемента как по классическому, так и по альтернативному пути, предохраняя эритроциты от аутогемолиза. Антигены KN играют роль в иммунном ответе (активации В-лимфоцитов).

Антитела к данным антигенам являются IgG, нет данных о их способности вызывать посттрансфузионные осложнения и гемолитическую болезнь новорожденных.

Система Индиан (IN, Indian).

Система IN представлена 2 антигенами: In^a и In^b. Антиген In^a редко встречается, в основном среди арабов (11,8 %), иранцев (10,6 %) и индийцев (4 %). Частота встречаемости среди европейцев и негров около 0,1 %. Антиген In^b встречается часто во всех популяциях.

Антигены IN кодируются геном IN (CD44), находящимся в 11 хромосоме (11p13.) и содержащим 19 экзонов (рис. 79). Характерно наличие нескольких изоформ, возникающих путем альтернативного сплайсинга.

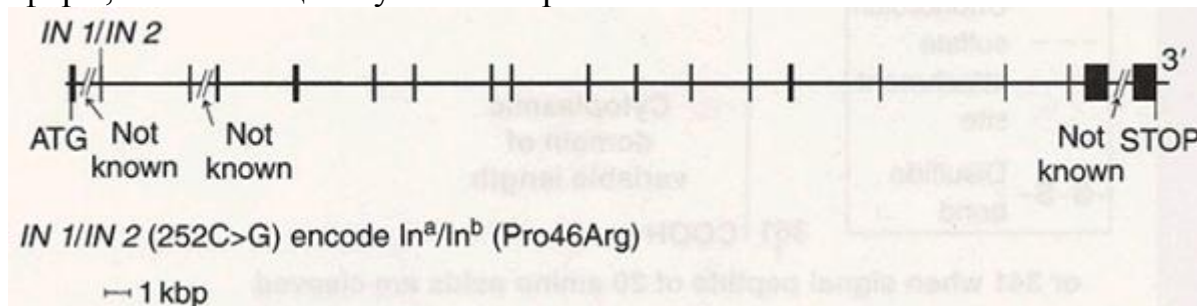


Рис. 79. Структура гена IN (CD44).

Антигены IN являются гликопротеинами. In^a и In^b различаются 1 аминокислотной заменой в 46 положении (пролин и аргинин, соответственно) (рис. 80).

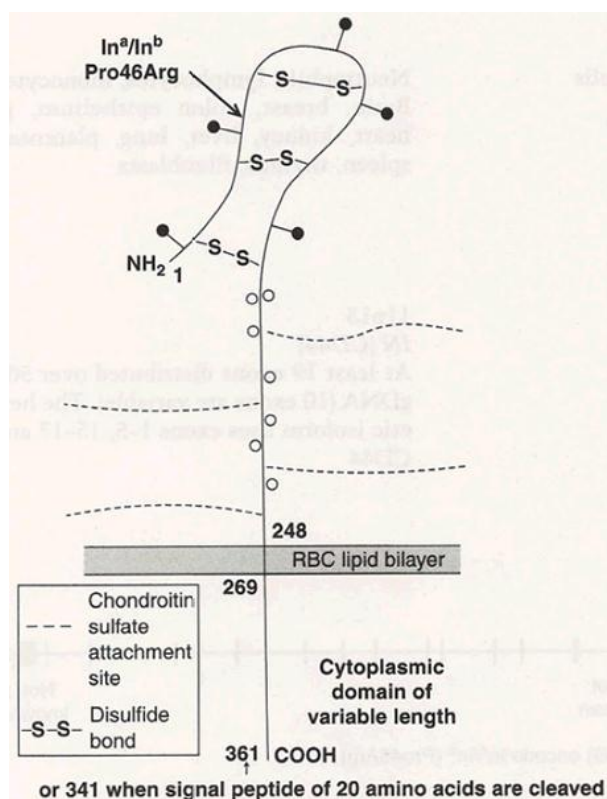


Рис. 80. Биохимическая структура антигенов Индиан.

CD44 – основной гиалуроновый рецептор у человека, он также может быть связан с фибриногеном, коллагеном и остеопоном.

Антитела к данным антигенам являются IgG, не вызывают гемолитическую болезнь новорожденных. Антитела анти-In^a не имеют клинического значения. Антитела анти-In^b могут вызывать посттрансфузионные осложнения.

Система Ок (ОК).

Антигены ОК открыты в 1979 г., в отдельную систему выделены в 1999 г. Система ОК включает 1 антиген Ок^a высокой частоты встречаемости.

Ген ОК (BSG), отвечающий за синтез антигена Ок^a, локализован в 19 хромосоме (19p13.3.) и содержит 7 экзонов (рис. 81).

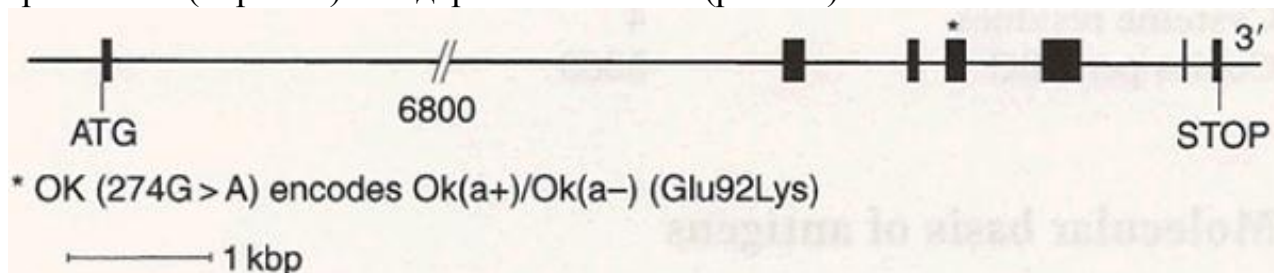


Рис. 81. Структура гена ОК (BSG).

Антиген Ок^a представляет собой гликопротеин, состоящий из 269 аминокислотных остатков. Связывается с опухолевыми фибробластами, стимулируя образование коллагеназы и других металлопротеиназ внеклеточного матрикса.

Антитела к данному антигену являются IgG, могут вызывать посттрансфузионные осложнения, нет данных о их способности вызывать гемолитическую болезнь новорожденных.

Система Раф (RAPH, Raph).

Система RAPH открыта в 1999 г. Включает 1 антиген MER2. Частота встречаемости антигена MER2 среди европейцев 92 %.

Ген RAPH (CD151), отвечающий за его синтез, локализован в 11 хромосоме (11p15.5.) и включает 8 экзонов.

Антиген MER2 представляет собой гликопротеин, располагается на трансмембранном белке CD151 (рис. 82). Связывается с α - β интегринами, участвуя в клеточной адгезии, пролиферации и дифференциации.

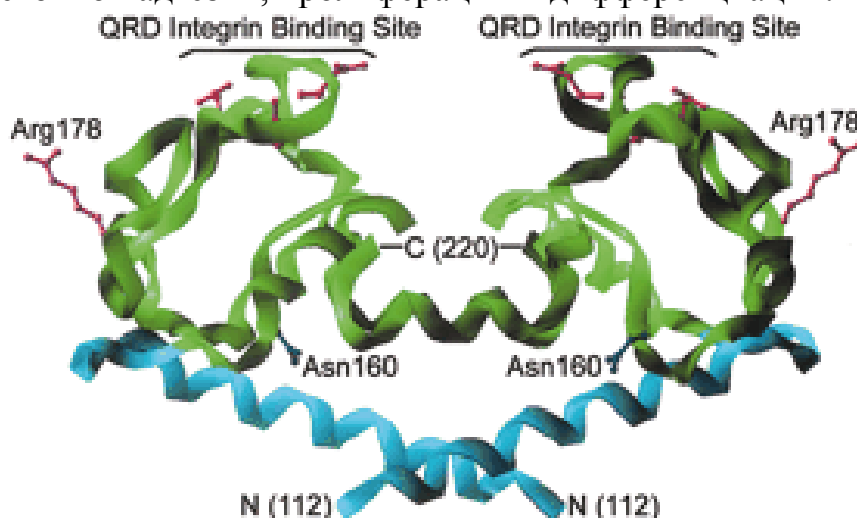


Рис. 82. Модель структуры белка CD151.

Антитела к данному антигену являются IgG, нет данных о их способности вызывать посттрансфузионные осложнения и гемолитическую болезнь новорожденных.

Система Джон Милтон Хаген (JMН, John Milton Hagen).

Система JMН открыта в 2000 г. Включает 1 антиген JMН1 высокой частоты встречаемости.

Ген JMН (SEMA7A), отвечающий за его синтез, локализован в 15 хромосоме (15q24.1) и включает 14 экзонов (рис. 83).

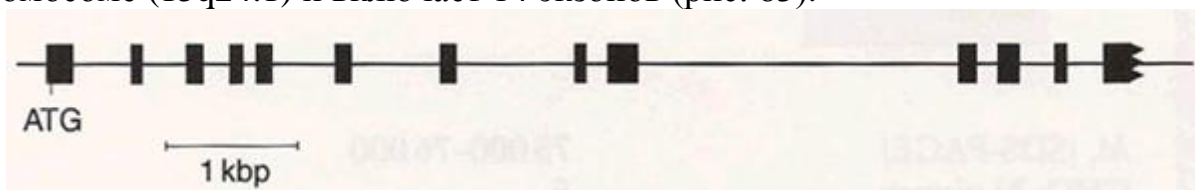


Рис. 83. Структура гена JMН (SEMA7A).

Семафорин 7А, антиген JMН1, представляет собой гликопротеин, прикрепляющийся к мембране эритроцита при помощи гликозилфосфатидинозитола. Данный антиген играет роль в иммунном ответе.

Антитела к данному антигену являются IgG, не вызывают посттрансфузионных осложнений и гемолитической болезни новорожденных.

Система Ай (I).

Система Ай (I) открыта вслед за системами АВ0 и Льюис и по характеру антител близка к этим системам. Эта система представлена 1 антигеном I. Этот антиген описан в 1956 г. А. Винером. Первоначально I антиген вместе с антигеном i относили к Ii коллекции. Но в 2004 г. I антиген был выделен в отдельную систему. В системе Ай известно 2 фенотипа: I+ и I- (ii). Последний фенотип чрезвычайно редок, может быть связан с врожденной катарактой.

Ген I (GCNT2), отвечающий за синтез β -1,6-N-ацетилглюкозаминтрансферазы, локализован в 6 хромосоме (6p24.2.) (рис. 84). Данный ген кодирует три изоформы этого фермента, возникающие путем альтернативного сплайсинга.

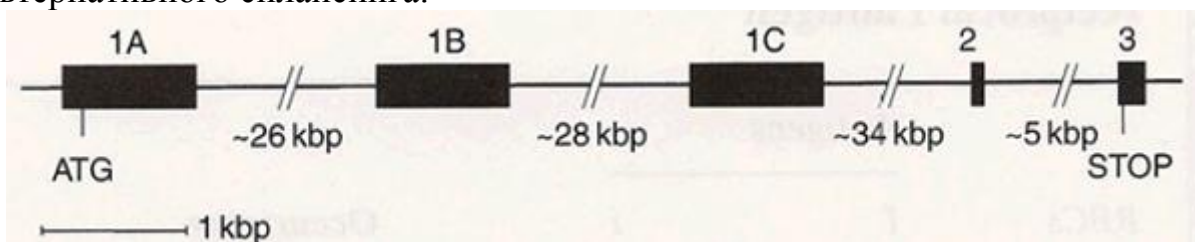


Рис. 84. Структура гена I (GCNT2).

Продукт гена I (GCNT2) отвечает за превращение линейных углеводородных цепей антигена i в разветвленные цепи антигена I. Антиген I представляет собой полисахарид, состоящий из остатков N-ацетиллактозамина (рис. 85). Антиген i экспрессируется у плода, после рождения его количество падает, а количество антигена I растет. Антиген I плохо выражен у новорожденных и развивается только к 18 месяцу жизни. Это позволяет проводить идентификацию I-антител, используя в качестве контроля эритроциты новорожденных (фенотип ii).

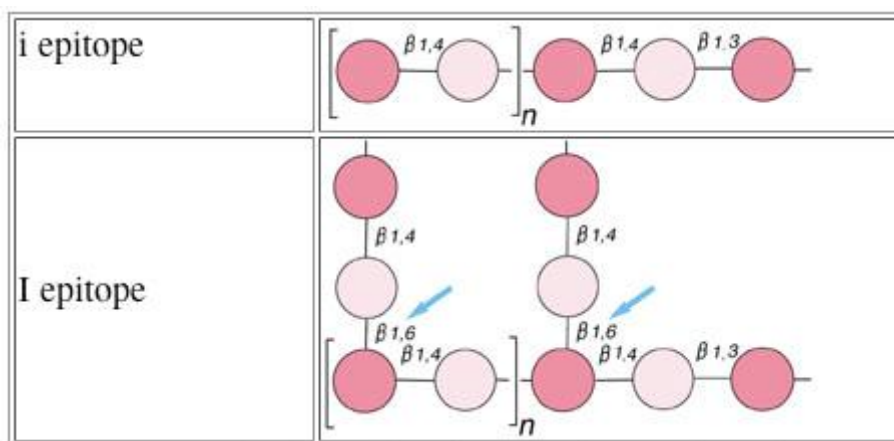


Рис. 85. Биохимическая структура антигенов I и i.

Имеются данные о некоторой связи системы I с системой АВ0, что подтверждается различием в количестве вещества I в эритроцитах разных групп АВ0. По одной из гипотез вещество I является предшественником, из которого осуществляется синтез веществ Le^a , Le^b , H, A, B.

Антитела к данному антигену являются IgM. Антитела системы I у лиц I-отрицательного фенотипа всегда врожденные. При трансфузии крови, как и в патогенезе гемолитической болезни новорожденных, они не имеют значения. Диагностика их трудна, требуется провести сравнение с анти-M, анти- Le и особенно с анти-P. Антитела анти-I обнаруживают при некоторых заболеваниях (ретикулез, инфекционный мононуклеоз).

Система Ай изучена мало, но представляет интерес, так как имеет отношение к патогенезу гемолитической анемии холодогового типа. Подобное явление отмечается для системы P. В том и другом случае антитела у больных являются аутоантителами, но имеют строгую специфичность.

Система Глобосайд (GLOB, Globoside).

Система GLOB включает 1 антиген P. Антиген P был выделен в отдельную систему в 2002 г.

Ген GLOB ($B3GALT3$), отвечающий за синтез 3β -N-ацетилгалактозаминилтрансферазы, локализован в 3 хромосоме (3q.26.1.) и содержит 6 экзонов (рис. 86).

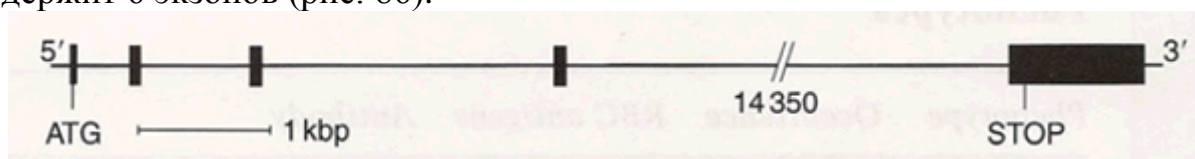


Рис. 86. Структура гена GLOB ($B3GALT3$).

Продукт гена GLOB ($B3GALT3$) - 3β -N-ацетилгалактозаминилтрансфераза (P-синтетаза) состоит из 360 аминокислотных остатков. Данный фермент является конвертазой, осуществляющей превращение антигена P^k в антиген P путем добавления N-ацетилгалактозамина.

Антиген P сходен с антигенами P^k (коллекция GLOBO) и P_1 (система P) (рис. 87). По биохимической структуре антиген P представляет собой сфинголипид $GalNAc-\beta 1,3-Gal-\alpha 1,4-Gal-\beta 1,4-Glc-\beta 1$ -церамид.

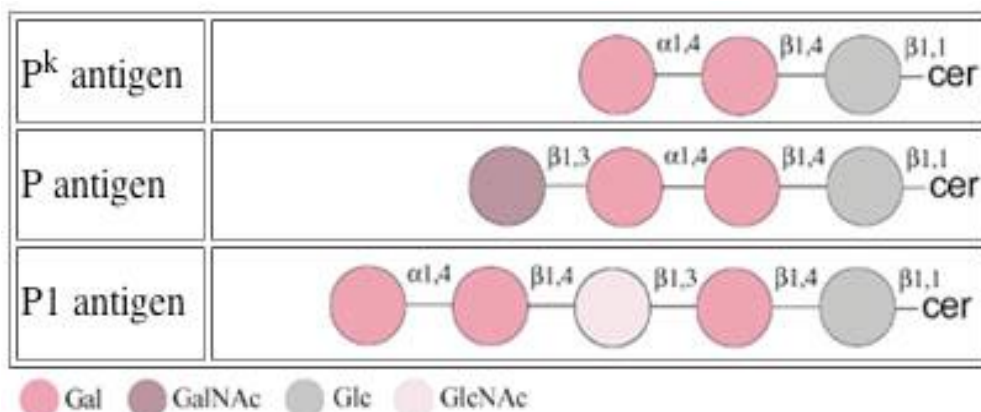


Рис. 87. Биохимическая структура антигенов P^k, P и P₁.

Антиген P играет роль в клеточной адгезии. Может служить рецептором для B19 парвовируса.

Антитела к данному антигену являются IgG, могут вызывать посттрансфузионные осложнения. Гемолитическую болезнь новорожденных анти-P антитела не вызывают, однако, могут явиться причиной ранних спонтанных аборт.

Система Джил (GIL, Gill).

Система GIL представлена 1 антигеном GIL. Антиген GIL выделен в отдельную систему в 2002 г.

Ген GIL (AQP3), отвечающий за его синтез, локализован в 9 хромосоме (9p.13.3.) и содержит 6 экзонов (рис. 88).

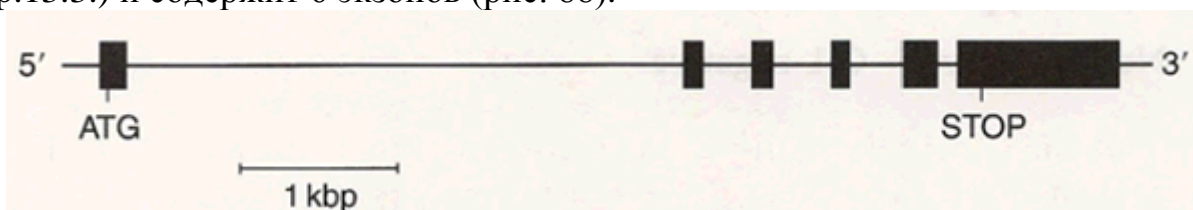


Рис. 88. Структура гена GIL (AQP3).

Антиген GIL представляет собой аквапорин 3, вовлеченный в функционирование водных и глицериновых каналов. Аквапорин 3 является тетрамерным интегральным мембранным белком, пересекает мембрану 6 раз. N-концевой и C-концевой домены расположены внутриклеточно (рис. 89).

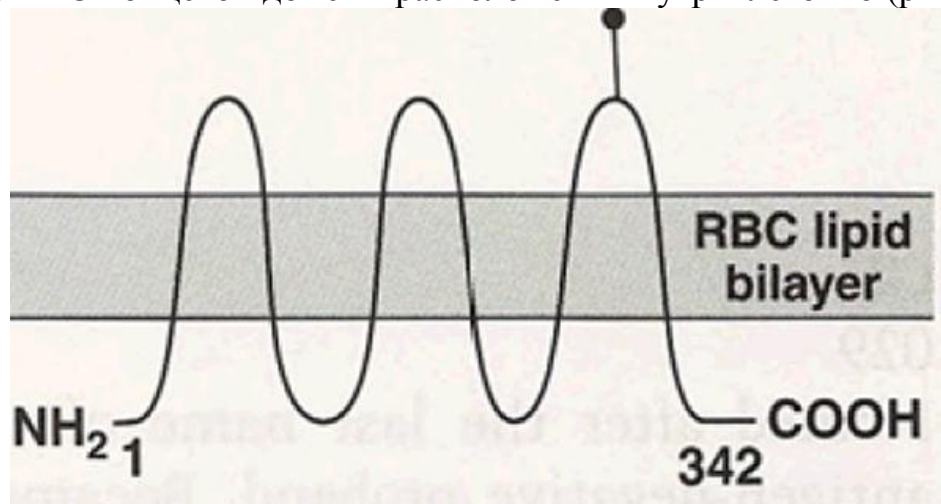


Рис. 89. Положение антигена Джил на мембране эритроцита.

Мономер состоит из 292 аминокислот, содержит 2 тандемных повтора с 3 трансмембранными участками и петлю с характерным для аквапоринов мотивом аспарагин-пролин-аланин, которая формирует водный канал (рис. 90).

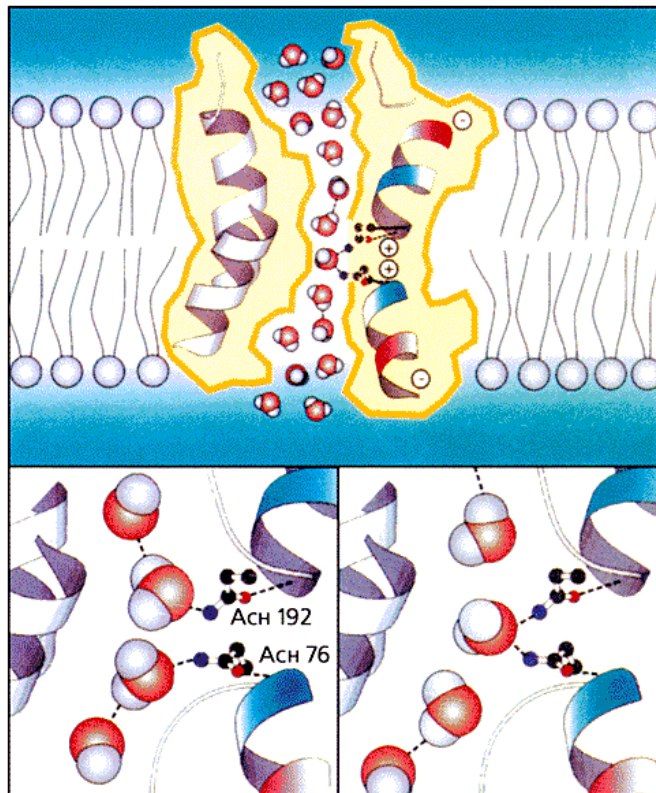


Рис. 90. Строение водного канала.

Антитела к данному антигену являются IgG, не вызывают гемолитической болезни новорожденных. Описана недостаточность аквапорина 3, вызванная мутацией со сдвигом рамки считывания, которая может приводить к выработке аллоантител при переливании крови.

ГЕМОЛИТИЧЕСКАЯ БОЛЕЗНЬ НОВОРОЖДЕННЫХ

Гемолитическая болезнь новорожденного (ГБН) и плода развивается при наличии в крови у матери антител к антигенам эритроцитов плода, способных проходить через плацентарный барьер в кровотоки ребенка и взаимодействовать с его эритроцитами, вызывая их гемолиз. Эритроциты плода подвергаются внутрисосудистому гемолизу или попадают в селезенку и разрушаются там под действием фагоцитов. Усиленный гемолиз и анемия стимулируют повышенный выброс в периферическую кровь плода и новорожденного эритробластов. Однако, даже при тяжелых формах заболевания, эритробластоз может отсутствовать.

Гемолиз эритроцитов влечет за собой гипербилирубинемия. Главными органами, в которых происходит разрушение эритроцитов, являются печень, селезенка и костный мозг. В меньшей степени это может происходить в других органах. При разрушении эритроцитов, содержащийся в них гемоглобин высвобождается. Распад гемоглобина в печени приводит к образованию зеленого пигмента вердоглобина (холеглобина). В молекуле вердоглобина еще сохраняются атом железа и белковый компонент. В этом окислительном превращении гемоглобина принимают участие витамин С, ионы Fe^{2+} и другие кофакторы. При распаде вердоглобина высвобождается железо, белок глобин и образуется пигмент желчи - биливердин. При участии ферментов биливердин восстанавливается в печени в билирубин - основной пигмент желчи человека. Из одного грамма гемоглобина образуется примерно 35 мг билирубина. Основным местом образования билирубина являются клетки печени, селезенки и, по-видимому, эритроциты.

Билирубин, образовавшийся в клетках ретикулоэндотелиальных тканей (клетках системы макрофагов) не конъюгирован с другими веществами. Поэтому его называют «свободным» билирубином. Другое название такой формы - «непрямой» билирубин. Образовавшийся вне печени неконъюгированный билирубин с потоком крови поступает в печень (рис. 91). В гепатоцитах печени неконъюгированный билирубин связывается (конъюгируется) с глюкуроновой кислотой. При этом к билирубину присоединяются два остатка глюкуроновой кислоты с образованием сравнительно нетоксичного хорошо растворимого в воде комплекса - билирубиндиглюкуронида. В этой реакции донором являются две молекулы уридиндифосфатглюкуроната (UDP-глюкуронат). UDP-глюкуронат синтезируется в печени из глюкозы, АТФ и уридинтрифосфатглюкуроната. Образовавшийся комплекс - билирубиндиглюкуронид называют конъюгированным билирубином. Такую форму билирубина часто называют «связанным», «прямым» билирубином. Растворимый в воде конъюгированный билирубин секретруется в просвет желчных канальцев в желчь.

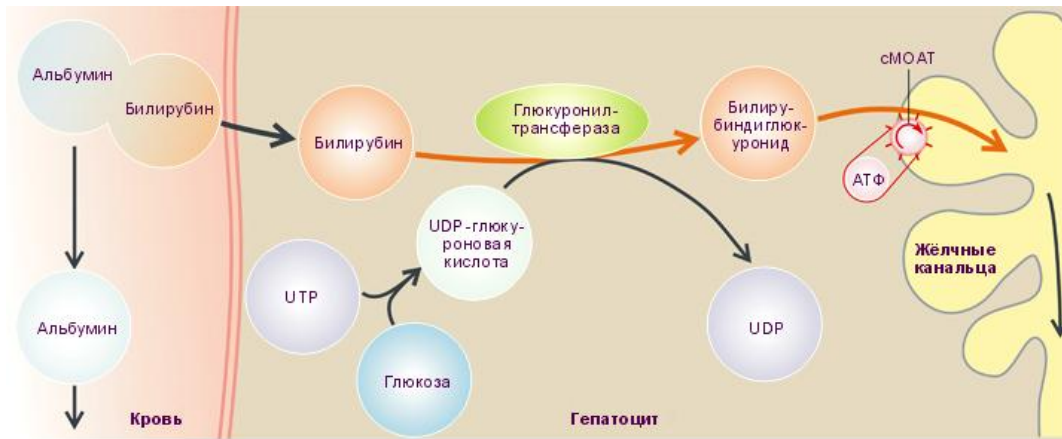


Рис. 91. Конъюгация билирубина в печени и его секрета в желчь.

Во внутриутробном периоде билирубин находится в несвязанном состоянии, он может проходить через плаценту в организм матери и нейтрализоваться ферментом, вырабатываемым ее печенью. Это приводит к снижению степени билирубинемии плода. После рождения, в связи с недостаточной ферментативной функцией печени новорожденного, превращение свободного в связанный билирубин в печеночных клетках идет замедленно, поэтому концентрация в крови свободного билирубина, который не может выделяться почками, начинает быстро возрастать. В результате развивается гипербилирубинемия, что клинически выражается в желтухе кожного покрова и слизистых оболочек новорожденного. Свободный билирубин хорошо растворяется в жирах. Поэтому при высокой концентрации происходит его накопление в богатых липидами нервных клетках. Под действием гипербилирубинемии поражаются преимущественно подкорковые и стволовые ядра головного мозга, в результате чего развивается ядерная желтуха – билирубиновая энцефалопатия.

Клиническая картина билирубиновой энцефалопатии характерна для тяжелой желтушной формы ГБН. Повышение концентрации свободного билирубина оказывает токсическое действие на все ткани новорожденного, так как вызывает набухание митохондрий, нарушение процессов окислительного фосфорилирования, снижение уровня энергетических фосфатов (рис. 92).



Рис. 92. Гемолитическая болезнь новорожденных.

Поступление в организм плода большого количества антител матери может привести к поражению капилляров с последующим развитием водянки плода и плаценты, в результате чего часто наблюдается внутриутробная гибель плода.

Факторы возникновения гемолитической болезни новорожденного.

Вероятность возникновения ГБН зависит от различных факторов: материнской аллоиммунизации, трансплацентарного переноса IgG антител к плоду, деструкции эритроцитов плода.

Материнская аллоиммунизация.

Процесс выработки антител к антигенам эритроцитов плода у матери зависит от:

- присутствия на эритроцитах плода антигена, который отсутствует на эритроцитах матери;
- иммуногенности антигена эритроцитов плода;
- количества эритроцитов плода, попадающих в кровь матери (оно должно быть достаточным для стимуляции иммунного ответа);
- иммунологической способности матери к продуцированию антител.

Небольшие количества крови плода проникают в материнскую циркуляцию во время нормально протекающей беременности, но этого объема недостаточно для выработки антител. С увеличением объема трансплацентарных кровотоков (ТПК) вероятность появления антител в материнской циркуляции увеличивается. При первой беременности D-положительным АВ0 совместимым плодом только 1 % резус-отрицательных женщин иммунизируются в процессе беременности. Около 16 % таких женщин вырабатывают антитела после родов. Во время родов в кровоток большинства женщин поступает около 25 мл эритроцитов плода. Наиболее частые ситуации увеличения риска ТПК: токсикоз беременных, наружное исследование, кесарево сечение, мануальное отделение плаценты. Инвазивные методы исследования (амниоцентез, взятие проб крови плода) увеличивают риск ТПК. Многочисленные аборт также связаны с фетальными ТПК. Выработка антител к антигенам эритроцитов может произойти и в результате гемотрансфузии, несовместимой по антигенам эритроцитов.

Перенос антител к плоду.

IgM антитела не проходят через плаценту и не вызывают ГБН. Основное значение в развитии ГБН имеют неполные антитела, относящиеся к иммуноглобулинам класса G. IgG антитела участвуют в агглютинации, преципитации, иммунном лизисе, фиксации комплемента и легко проникают через плацентарный барьер в циркуляцию плода. Способность антител вызывать разрушение эритроцитов определяет тяжесть заболевания.

IgG состоит из 4 подклассов: IgG1, IgG2, IgG3, IgG4 (рис. 93). Подклассы существенно различаются по проявляемым свойствам. IgG1 и IgG3 вызывают гемолиз и ГБН, IgG2 и IgG4 – не вызывают. Уровень IgG антител у плода и тяжесть ГБН связаны с концентрацией материнских антител. Все 4 подкласса IgG активно переносятся к плоду и увеличивают уровень материнских антител в кровотоке плода.

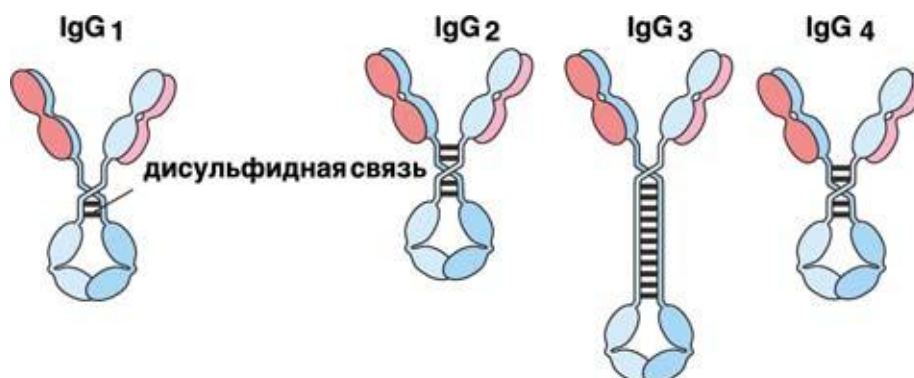


Рис. 93. Структура подклассов IgG.

До 24 недель беременности перенос IgG медленный, поэтому ГБН до этих сроков наблюдается редко. Уровень переноса антител на более поздних сроках увеличивается, и при родах уровень IgG антител плода становится больше уровня IgG антител у матери, а гемолиз является максимальным.

Разрушение эритроцитов плода.

Разрушение эритроцитов плода, сенсibilизированных антителами, чаще происходит медленно, но прогрессивно, в основном в печени. Из большого числа эффекторных клеток в печени (макрофаги, нейтрофилы, лимфоциты) макрофаги первыми вовлекаются в этот процесс. Эти клетки содержат 3 класса рецепторов для Fc-фрагмента IgG (FcγRI(CD64), FcγRII(CD32), FcγRIII(CD16)), что позволяет им участвовать в разрушении эритроцитов, сенсibilизированных антителами (рис. 94).

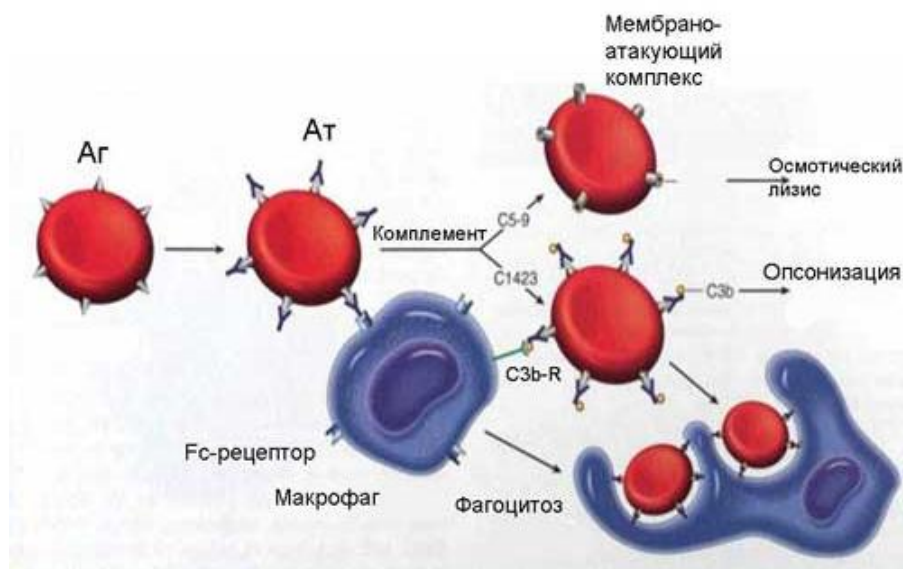


Рис. 94. Участие макрофагов в разрушении эритроцитов.

Формы гемолитической болезни новорожденных.

Различают отечную, желтушную и анемическую формы гемолитической болезни. При желтушной форме гемолитической болезни (ядерной желтухе) ребенок рождается в срок с обычными показателями массы тела и неизменным цветом кожи, но иногда кожа имеет желтушный цвет уже при рождении. Интенсивность желтухи нарастает в ближайшие 2 - 3 дня, одновременно нарастают и признаки поражения центральной нервной системы

(ЦНС), например, судороги. Прогноз при желтушной форме гемолитической болезни зависит от степени поражения ЦНС. Анемическая форма гемолитической болезни более благоприятна, она проявляется в основном изменениями в крови. С первых дней у ребенка появляется бледность кожи, особенно выраженная в конце первой и начале второй недели. Отечная форма (общий врожденный отек) - самая тяжелая форма заболевания. Возникает она обычно во внутриутробном периоде развития, чаще у детей от пятой - седьмой беременности. Дети рождаются бледные, с отеками подкожной клетчатки, наличием жидкости в брюшной и грудной полости, увеличенными печенью и селезенкой. Желтуха отсутствует, так как из-за высокой проницаемости плаценты продукты распада эритроцитов (билирубин) переходят в организм матери и удаляются с желчью. Отечная форма гемолитической болезни почти всегда заканчивается гибелью плода.

**Гемолитическая болезнь новорожденных, обусловленная
несовместимостью мать – плод по антигенам эритроцитов различных
систем.**

Несовместимость по системе Резус.

Антигены эритроцитов системы Резус хорошо развиты на эритроцитах плода к 30 – 45 дням беременности. Антигены системы Резус наиболее иммуногенны, даже в малых дозах способны вызывать образование иммунных антител, являющихся причиной тяжелой и даже смертельной ГБН. Антитела к антигенам системы Резус являются иммунными антителами и появляются в организме в результате иммунизации матери эритроцитами плода.

Среди антигенов системы Резус наиболее иммуногенным оказывается антиген D, являющийся причиной 95 % случаев тяжелого течения ГБН. За ним по активности следуют с, Е, С, е. Несовместимость между D-отрицательной матерью и D-положительным отцом и ребенком возникает в 10 – 13 % случаев. Чаще всего антитела к антигенам эритроцитов системы Резус относятся к иммуноглобулинам подклассов IgG1 и IgG3. Иногда сенсibilизация наступает при первой беременности, а иногда только после 4 – 5 беременностей. АВ0 несовместимость мать – плод значительно уменьшает возможность иммунизации другими антигенами эритроцитов.

Резус-агглютинины имеют незначительные размеры и могут проникать через плацентарный барьер. Если плод имеет резус-положительную кровь, а мать резус-отрицательную, то во время беременности резус-фактор с эритроцитами резус-положительного плода попадает в кровь резус-отрицательной матери и вызывает в ее крови образование антител к резус-фактору (безвредных для нее, но вызывающих разрушение эритроцитов плода). Процесс иммунизации беременной женщины начинается с момента образования антигенов в эритроцитах плода (рис. 95).

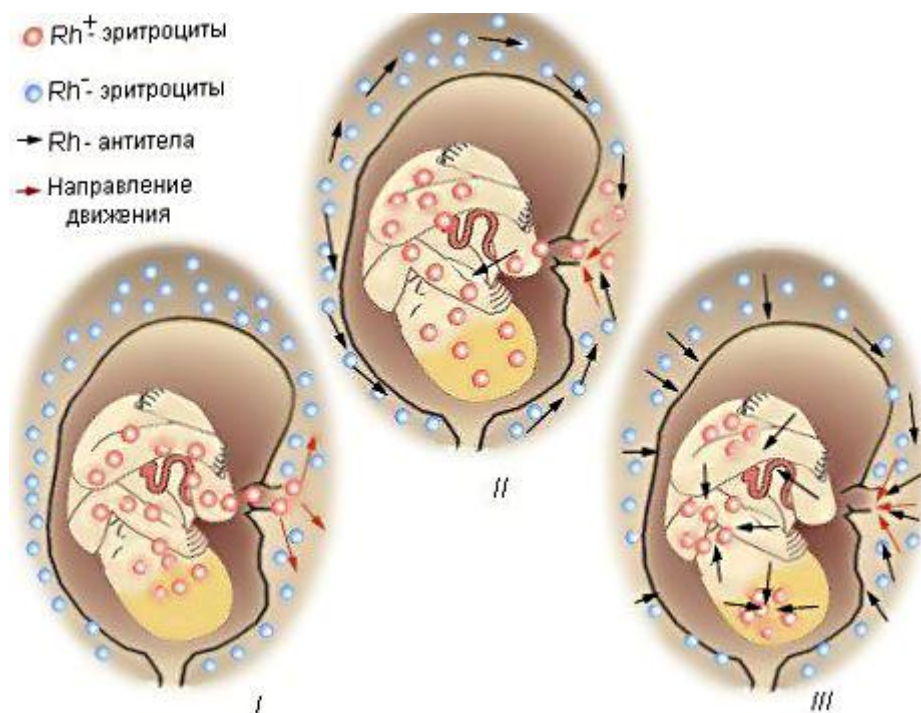


Рис. 95. Взаимодействие резус-несовместимых факторов матери и плода: I - иммунизация организма резус-отрицательной матери резус-положительными эритроцитами плода, II — выработка резус-антител в организме матери, III — агглютинация резус-положительных эритроцитов плода антителами матери.

Проникновению антигенов в материнский кровоток способствуют инфекционные факторы, повышающие проницаемость плаценты, мелкие травмы, кровоизлияния и другие повреждения плаценты. Титр резус-агглютининов нарастает медленно, поэтому, как правило, первая беременность у резус-отрицательной женщины при отсутствии в прошлом сенсibilизации организма протекает без осложнений. Сенсibilизация организма резус-отрицательной женщины возможна при переливаниях несовместимой крови (проводимых даже в раннем детском возрасте), при беременностях и родах (если у плода резус-положительная кровь), после абортoв, выкидышей, операций по поводу внематочной беременности. Если при повторной беременности плод опять наследует резус-положительную кровь, то поступающие через плаценту резус-агглютинины матери вызовут агглютинацию и гемолиз эритроцитов плода. Распад эритроцитов приводит к повреждению печени, почек, головного мозга плода. В легких случаях возникает анемия, гемолитическая желтуха новорожденных. При раннем проявлении на 5 - 6 месяце беременности резус-конфликт может быть причиной преждевременных родов, выкидышей, внутриутробной гибели плода. Основными признаками заболевания является появление нормохромной (в эритроцитах содержится нормальное количество гемоглобина) анемии (снижение числа эритроцитов в крови).

Колебания в тяжести ГБН, вызванной анти-D антителами, различны: около 50 % плодов больны в легкой форме и после рождения не нуждаются в лечении. Примерно 25 % детей рождаются сильно ослабленными, если их не лечить сразу после рождения, у них развивается ядерная желтуха, что может

привести к гибели. Выжившие дети характеризуются тяжелым гемолизом, нейросенсорной тугоухостью, различной степенью умственного недоразвития. Примерно 25 % плодов погибает внутриутробно. Анти-с антитела вызывают ГБН той же степени тяжести, что и анти-D антитела. Анти-E антитела могут вызывать тяжелую гипербилирубинемию. Анти-C антитела редко вызывают тяжелые формы ГБН.

Лечение ГБН может включать внутриматочные трансфузии, а при рождении ребенка – проведение заменного переливания крови и фототерапию.

В современной медицине практикуют профилактические меры во время беременности, и резус-отрицательным женщинам после родов, выкидышей, абортот рекомендуется введение антирезус-иммуноглобулина (анти-Rh₀(D)), который не дает вырабатываться антирезусным антителам. Своевременное введение антирезус-иммуноглобулина с высокой степенью вероятности предупреждает развитие резус-конфликта при последующей беременности. В настоящее время разработана RhoGAM-вакцина, которая при введении резус-отрицательной женщине в первые 72 часа после родов предупреждает образование антител на резус-положительную кровь.

Несовместимость по системе АВ0.

А и В антигены присутствуют в тканях эмбриона уже с 5 – 6 недели беременности. Анти-А и анти-В антитела в сыворотках большинства людей представляют собой смесь естественных и иммунных антител (смесь иммуноглобулинов класса М и G). Рано появившиеся АВН антигены на поверхности клеток – предшественников эритроцитов, а также в других эмбриональных тканях, являются мишенью для материнских анти-А, анти-В антител класса G. АВ0 ГБН развивается в 10 – 20 % случаев АВ0 несовместимости матери и плода, характерен высокий процент поражения перворожденных детей. При этом в 40 раз чаще ГБН имеет место у матерей с 0 группой, по сравнению с остальными. Однако тяжелая форма ГБН встречается редко, лишь в единичных случаях. Это можно объяснить следующими причинами. Наблюдается высокая концентрация А и В растворенных антигенов плода в тканях плаценты, плазме крови плода, околоплодных водах, что обеспечивает значительное ингибирование анти-А, анти-В антител матери, проходящих через плаценту. Структура антигенов А и В новорожденных отличается от таковой у взрослых индивидов, поэтому эритроциты плода связывают малое количество антител. Сыворотки беременных содержат большое количество IgG2 анти-А, анти-В антител, не вызывающих тяжелую форму ГБН.

Несовместимость по системе Келл.

ГБН, обусловленная анти-К, встречается реже, чем болезнь, обусловленная несовместимостью по антигенам эритроцитов систем Резус и АВ0. Антиген К выражен на эритроцитах 10-недельного плода. IgG анти-К более активны в стимулировании адгезии, фагоцитоза, лизиса и метаболических ответах моноцитов, чем IgG анти-D. Патогенетическая роль анти-К может иметь значение в угнетении эритропоэза. Это может проявляться фетальной анемией при отсутствии повышения билирубина в амниотической

жидкости, а также отсутствия ретикулоцитоза в фетальной циркуляции. ГБН, обусловленная анти-К антителами, часто характеризуется тяжелым течением.

Несовместимость по системе Даффи.

Даффи антитела являются в основном IgG1. Анти-Fy^a и анти-Fy^b антитела вызывают, как правило, ГБН средней тяжести.

Несовместимость по системе Кидд.

Кидд антитела являются в основном IgG1 или IgG1/IgG3. Почти всегда антитела являются иммунными, вызывают ГБН средней тяжести.

Несовместимость по системе MNS.

Анти-М антитела редко вызывают ГБН. ГБН, обусловленная анти-N антителами, встречается крайне редко. Антитела анти-S, анти-s и анти-U вызывают тяжелые формы ГБН.

В таблице 26 приведены специфичности антител к антигенам эритроцитов, вызывающие и не вызывающие развитие ГБН.

Таблица 26.

Роль антител различных систем групп крови в развитии гемолитической болезни новорожденных

Система антигенов эритроцитов	Антитела часто вызывают ГБН	Антитела могут вызывать ГБН	Антитела не вызывают ГБН
AB0	Анти-A, -B		Анти-A1
MNS	Анти-S, -s, -U	Анти-M	Анти-N
P			Анти-P1
Резус	Анти-D, -с, -С, -C ^w , -E, -е, -G		
Лютеран		Анти-Lu ^a , -Lu ^b	
Келл	Анти-K, -к	Анти-Kp ^b	
Льюис			Анти-Le ^a , -Le ^b
Даффи	Анти-Fy ^a	Анти-Fy ^b	
Кидд		Анти-Jk ^a , -Jk ^b	

**РЕШЕНИЕ ЗАДАЧ
ПО ТЕМЕ «НАСЛЕДОВАНИЕ ГРУПП КРОВИ»**

Образцы решения задач

№ 1.

Может ли у родителей с группой крови АВ(+) родиться ребенок с группой крови А(-)?

Решение:

I^A – ген, кодирующий антиген А I^B – ген, кодирующий антиген В

i^0 – ген, не кодирующий антигенов А и В

Rh+ – ген, кодирующий наличие резус-фактора

Rh- – ген, кодирующий отсутствие резус-фактора

Составим схему наследования.

PP: ♀ $I^A I^B Rh+ Rh-$ х ♂ $I^A I^B Rh+ Rh-$
 G_{PP}: ♀ $I^A Rh+ I^B Rh+$ ♂ $I^A Rh+ I^B Rh+$
 $I^A Rh- I^B Rh-$ $I^A Rh- I^B Rh-$

Генотипы потомков определим по решетке Пеннета.

	$I^A Rh+$	$I^B Rh+$	$I^A Rh-$	$I^B Rh-$
$I^A Rh+$	$I^A I^A Rh+ Rh+$	$I^A I^B Rh+ Rh+$	$I^A I^A Rh+ Rh-$	$I^A I^B Rh+ Rh-$
$I^B Rh+$	$I^A I^B Rh+ Rh+$	$I^B I^B Rh+ Rh+$	$I^A I^B Rh+ Rh-$	$I^B I^B Rh+ Rh-$
$I^A Rh+$	$I^A I^A Rh+ Rh-$	$I^A I^B Rh+ Rh-$	$I^A I^A Rh- Rh-$	$I^A I^B Rh- Rh-$
$I^B Rh-$	$I^A I^B Rh+ Rh-$	$I^B I^B Rh+ Rh-$	$I^A I^B Rh- Rh-$	$I^B I^B Rh- Rh-$

Проанализируем возможные генотипы и фенотипы у потомков.

$I^A I^A Rh+ Rh+$ - ребенок с группой крови А(+).

$I^A I^A Rh+ Rh-$ - ребенок с группой крови А(+).

$I^A I^A Rh- Rh-$ - ребенок с группой крови А(-).

$I^B I^B Rh+ Rh+$ - ребенок с группой крови В(+).

$I^B I^B Rh+ Rh-$ - ребенок с группой крови В(+).

$I^B I^B Rh- Rh-$ - ребенок с группой крови В(-).

$I^A I^B Rh+ Rh+$ - ребенок с группой крови АВ(+).

$I^A I^B Rh+ Rh-$ - ребенок с группой крови АВ(+).

$I^A I^B Rh- Rh-$ - ребенок с группой крови АВ(-).

Таким образом, у родителей с группой крови АВ(+) может родиться ребенок с группой крови А(-).

№ 2.

В семье у матери группа крови А(+), а у одного из детей – АВ(-). Определить группу крови отца, если у детей группа крови совпадает с отцовской.

Решение:

I^A – ген, кодирующий антиген А I^B – ген, кодирующий антиген В

i^0 – ген, не кодирующий антигенов А и В

Rh+ – ген, кодирующий наличие резус-фактора

Rh- – ген, кодирующий отсутствие резус-фактора

Определим генотип ребенка: $I^A I^B Rh-Rh-$.

Определим генотип матери: $I^A I^A Rh+Rh-$ или $I^A i^0 Rh+Rh-$.

Сопоставив генотипы матери и ребенка, можем сделать вывод, что от отца ребенок получает гены I^B и $Rh-$.

Определим возможные генотипы отца: $I^A I^B Rh+Rh-$, $I^A I^B Rh-Rh-$, $I^B I^B Rh+Rh-$, $I^B I^B Rh-Rh-$, $I^B i^0 Rh+Rh-$, $I^B i^0 Rh-Rh-$.

Учитывая, что у детей группа крови совпадает с отцовской, отвергаем генотипы $I^B I^B Rh+Rh-$ и $I^B I^B Rh-Rh-$, так как дети получают от матери ген I^A и не могут иметь группу крови В.

На основании этого можем сделать заключение, что возможные генотипы отца: $I^A I^B Rh+Rh-$, $I^A I^B Rh-Rh-$, $I^B i^0 Rh+Rh-$, $I^B i^0 Rh-Rh-$.

Следовательно, возможные группы крови отца: АВ(+), АВ(-), В(+), В(-).

№ 3.

В родильном доме в один день родились 3 детей: X с А(+) группой крови, Y – с 0(+) группой крови, Z – с В(-) группой крови. Первая пара родителей имели группы крови А(+) и АВ(+), вторая пара – 0(+) и А(-), третья пара – 0(-) и АВ(-). Установите принадлежность детей.

Решение:

I^A – ген, кодирующий антиген А I^B – ген, кодирующий антиген В

i^0 – ген, не кодирующий антигенов А и В

$Rh+$ – ген, кодирующий наличие резус-фактора

$Rh-$ – ген, кодирующий отсутствие резус-фактора

1. Рассмотрим возможные варианты генотипов и фенотипов потомков для первой пары родителей.

Составим схему наследования.

PP: ♀ $I^A I^B Rh+Rh-$ x ♂ $I^A i^0 Rh+Rh-$
 G_{PP}: ♀ $I^A Rh+$ $I^B Rh+$ ♂ $I^A Rh+$ $i^0 Rh+$
 $I^A Rh-$ $I^B Rh-$ $I^A Rh-$ $i^0 Rh-$

Генотипы потомков определим по решетке Пеннета.

	$I^A Rh+$	$i^0 Rh+$	$I^A Rh-$	$i^0 Rh-$
$I^A Rh+$	$I^A I^A Rh+Rh+$	$I^A i^0 Rh+Rh+$	$I^A I^A Rh+Rh-$	$I^A i^0 Rh+Rh-$
$I^B Rh+$	$I^A I^B Rh+Rh+$	$I^B i^0 Rh+Rh+$	$I^A I^B Rh+Rh-$	$I^B i^0 Rh+Rh-$
$I^A Rh+$	$I^A I^A Rh+Rh-$	$I^A i^0 Rh+Rh-$	$I^A I^A Rh-Rh-$	$I^A i^0 Rh-Rh-$
$I^B Rh-$	$I^A I^B Rh+Rh-$	$I^B i^0 Rh+Rh-$	$I^A I^B Rh-Rh-$	$I^B i^0 Rh-Rh-$

У первой пары родителей возможно рождение потомков с группами крови А(+), АВ(+), В(+), А(-), АВ(-), В(-).

2. Рассмотрим возможные варианты генотипов и фенотипов потомков для второй пары родителей.

Составим схему наследования.

PP: ♀ $i^0 i^0 Rh+Rh-$ x ♂ $I^A i^0 Rh-Rh-$
 G_{PP}: ♀ $i^0 Rh+$ $i^0 Rh-$ ♂ $I^A Rh-$ $i^0 Rh-$
 F₁: $I^A i^0 Rh+Rh-$ $I^A i^0 Rh-Rh-$ $i^0 i^0 Rh+Rh-$ $i^0 i^0 Rh-Rh-$

Решение:

I^A – ген, кодирующий антиген А I^B – ген, кодирующий антиген В

i^0 – ген, не кодирующий антигенов А и В

А – ген цветового зрения

а – ген дальтонизма

Составим схему наследования.

PP:	$\text{♀ } I^A i^0 X^A X^a$	x	$\text{♂ } I^B X^a Y$
G _{PP} :	$\text{♀ } I^A X^A$	$I^A X^a$	$\text{♂ } I^A X^a$
	$i^0 X^A$	$i^0 X^a$	$I^B X^a$
			$I^B Y$
F ₁ :	$I^A I^A X^A X^a$	$I^A I^A X^A Y$	$I^A I^B X^A X^a$
	$I^A I^A X^a X^a$	$I^A I^A X^a Y$	$I^A I^B X^a X^a$
	$I^A i^0 X^A X^a$	$I^A i^0 X^A Y$	$I^B i^0 X^A X^a$
	$I^A i^0 X^a X^a$	$I^A i^0 X^a Y$	$I^B i^0 X^a X^a$

Проанализируем возможные генотипы и фенотипы у потомков.

$I^A I^A X^A X^a$ - девочка с нормальным зрением и группой крови А

$I^A I^A X^A Y$ - мальчик с нормальным зрением и группой крови А

$I^A I^B X^A X^a$ - девочка с нормальным зрением и группой крови АВ

$I^A I^B X^A Y$ - мальчик с нормальным зрением и группой крови АВ

$I^A I^A X^a X^a$ - девочка-дальтоник с группой крови А

$I^A I^A X^a Y$ - мальчик-дальтоник с группой крови А

$I^A I^B X^a X^a$ - девочка-дальтоник с группой крови АВ

$I^A I^B X^a Y$ - мальчик-дальтоник с группой крови АВ

$I^A i^0 X^A X^a$ - девочка с нормальным зрением и группой крови А

$I^A i^0 X^A Y$ - мальчик с нормальным зрением и группой крови А

$I^B i^0 X^A X^a$ - девочка с нормальным зрением и группой крови В

$I^B i^0 X^A Y$ - мальчик с нормальным зрением и группой крови В

$I^A i^0 X^a X^a$ - девочка-дальтоник с группой крови А

$I^A i^0 X^a Y$ - мальчик-дальтоник с группой крови А

$I^B i^0 X^a X^a$ - девочка-дальтоник с группой крови В

$I^B i^0 X^a Y$ - мальчик-дальтоник с группой крови В

Таким образом, от этого брака могут родиться дети-дальтоники, как мальчики, так и девочки. Также могут родиться дети с группами крови родителей.

№ 6.

У человека locus резус – фактор сцеплен с локусом, определяющим форму эритроцитов, частота кроссинговера между этими генами составляет 3 %. Наличие в крови резус – фактора и эллиптоцитоз определяются аутосомно – доминантными генами. В супружеской паре жена гетерозиготна по обоим признакам. При этом наличие резус-фактора она унаследовала от отца, а эллиптоцитоз – от матери. Муж резус – отрицателен и имеет эритроциты нормальной формы. Определить процентное соотношение вероятных генотипов детей в этой семье.

Решение:

А – ген эллиптоцитоза а – ген нормальной формы эритроцитов

Rh+ – ген, кодирующий наличие резус-фактора

Rh- – ген, кодирующий отсутствие резус-фактора

Составим схему наследования.

$$\begin{array}{l}
 \text{PP: } \quad \text{♀ } \underline{\underline{A \text{ Rh-}}} \quad \quad \quad \times \quad \quad \quad \text{♂ } \underline{\underline{a \text{ Rh-}}} \\
 \\
 \text{G}_{\text{PP}}: \quad \text{♀ } \underline{\underline{ARh-}} \quad \underline{\underline{aRh+}} \quad \quad \quad \text{♂ } \underline{\underline{aRh-}} \\
 \quad \quad \underline{\underline{ARh+}} \quad \underline{\underline{aRh-}} \\
 \text{F}_1: \quad \underline{\underline{A \text{ Rh-}}} \quad \underline{\underline{a \text{ Rh+}}} \quad \underline{\underline{A \text{ Rh+}}} \quad \underline{\underline{a \text{ Rh-}}} \\
 \quad \quad \underline{\underline{a \text{ Rh-}}} \quad \underline{\underline{a \text{ Rh-}}} \quad \underline{\underline{a \text{ Rh-}}} \quad \underline{\underline{a \text{ Rh-}}}
 \end{array}$$

Проанализируем возможные генотипы и фенотипы у потомков.

AaRh-Rh- - резус-отрицательный ребенок с эллиптоцитозом

aaRh+Rh- - резус-положительный ребенок с нормальными эритроцитами

AaRh+Rh- - резус-положительный ребенок с эллиптоцитозом

aaRh-Rh- - резус-отрицательный ребенок с нормальными эритроцитами

Определим процентное соотношение вероятных генотипов и фенотипов потомков.

В процессе мейоза у женщины происходит кроссинговер между данными генами. В результате образуется 4 типа гамет: некроссоверные гаметы ARh- и aRh+, а также кроссоверные гаметы ARh+ и aRh-.

Частота кроссинговера составляет 3 %. Следовательно,

частота кроссоверных гамет составляет $3 \% / 2 = 1,5 \%$.

частота некроссоверных гамет составляет $(100 \% - 3 \%) / 2 = 48,5 \%$.

Поскольку у мужчины образуется всего один тип гамет, то частота потомков совпадает с частотой женских гамет.

Таким образом, процентное соотношение вероятных генотипов потомков будет следующим:

AaRh-Rh- - 48,5 %

aaRh+Rh- - 48,5 %

AaRh+Rh- - 1,5 %

aaRh-Rh- - 1,5 %

№ 7.

Группы крови M, N и MN определяются генотипами $L^M L^M$, $L^M L^N$ и $L^N L^N$, соответственно. Частоты различных групп крови в трех популяциях представлены в таблице.

Популяции	Генотипы		
	M	MN	N
Русские	36 %	48 %	16 %
Европейцы	30 %	50 %	20 %
Папуасы Новой Гвинеи	1,1 %	15,9 %	83 %

Определить частоты генов L^M и L^N в данных популяциях.

Решение:

L^M – ген, кодирующий антиген M L^N – ген, кодирующий антиген N

Определим частоты генов L^M и L^N в данных популяциях, используя закон Харди-Вайнберга.

$$p^2 + 2pq + q^2 = 1$$

$$p = 1 - q$$

1. Определим частоты генов L^M и L^N в популяции русских.

Переведем частоты генотипов в доли единицы.

$$L^N L^N - q^2 = 0,16.$$

$$L^M L^M - p^2 = 0,36.$$

$$L^M L^N - 2pq = 0,48.$$

Определим частоты генов.

$$L^N - q = \sqrt{0,16} = 0,4.$$

$$L^M - p = \sqrt{0,36} = 0,6.$$

2. Определим частоты генов L^M и L^N в популяции европейцев.

Переведем частоты генотипов в доли единицы.

$$L^N L^N - q^2 = 0,2.$$

$$L^M L^M - p^2 = 0,3.$$

$$L^M L^N - 2pq = 0,5.$$

Определим частоты генов.

$$L^N - q = \sqrt{0,2} = 0,45.$$

$$L^M - p = \sqrt{0,3} = 0,55.$$

3. Определим частоты генов L^M и L^N в популяции папуасов Новой Гвинеи.

Переведем частоты генотипов в доли единицы.

$$L^N L^N - q^2 = 0,83.$$

$$L^M L^M - p^2 = 0,011.$$

$$L^M L^N - 2pq = 0,159.$$

Определим частоты генов.

$$L^N - q = \sqrt{0,83} = 0,9.$$

$$L^M - p = \sqrt{0,011} = 0,1.$$

Задачи для самостоятельного решения**№ 1.**

Заполните таблицу в соответствии с проведением переливания крови, учитывая группу крови донора и реципиента.

Реципиент	Донор							
	0+	0-	A+	A-	B+	B-	AB+	AB-
0+								
0-								
A+								
A-								
B+								
B-								
AB+								
AB-								

№ 2.

С какой вероятностью у родителей с группами крови В и АВ родится ребенок с группой крови А?

№ 3.

С какой вероятностью у родителей с группами крови А и В родится ребенок с группой крови 0?

№ 4.

У матери группа крови 0, у отца – АВ. Могут ли дети унаследовать группу крови родителей?

№ 5.

У матери группа крови В, у отца – 0. Могут ли дети унаследовать группу крови родителей?

№ 6.

Мужчина с группой крови 0 женился на женщине с группой крови А, отец которой имел группу крови 0. Какова вероятность рождения от этого брака ребенка с группой крови 0?

№ 7.

Дедушка мальчика со стороны матери имеет группу крови АВ, а обе бабушки и дедушка со стороны отца – группу крови 0. Какова вероятность, что у мальчика будет группа крови А?

№ 8.

У отца кровь группы А, у матери – группы В. Первый ребенок имел кровь группы 0. Какова вероятность появления следующего ребенка с той же группой крови? Какие еще группы крови могут иметь дети от этого брака?

№ 9.

У родителей с группами крови 0 и В родился ребенок с группой крови 0. Какова вероятность, что следующий ребенок будет иметь кровь группы В? Группы А?

№ 10.

Какова вероятность рождения резус – отрицательного ребенка от резус - положительных родителей?

№ 11.

У матери 0(+) группа крови, у отца – В(-). Существует ли вероятность, что дети унаследуют группу крови родителей?

№ 12.

У женщины группа крови АВ, у ее отца та же группа крови. Муж женщины имеет группу крови 0, его мать группу крови А. Определить генотипы всех указанных лиц. Какие группы крови могут быть у детей?

№ 13.

Мать имеет группу крови А, отец – группу крови В. Каковы их генотипы, если у них родилось:

- А) 3 детей с группой крови АВ
- Б) 1 ребенок с группой крови АВ и 1 ребенок с группой крови В
- В) 2 детей с группой крови АВ и 2 детей с группой крови А
- Г) 1 ребенок с группой крови 0, 1 ребенок с группой крови А, 1 ребенок с группой крови В и 1 ребенок с группой крови АВ.

№ 14.

В семье у отца группа крови В(-), а у одного из детей – АВ(+). Определить группу крови матери, если у второго ребенка группа крови 0(-).

№ 15.

У отца с группами крови 0 М ребенок имеет группы крови В MN. Какой генотип может быть у матери этого ребенка?

№ 16.

В семье трое детей, имеющих следующие группы крови: А М, В N, АВ MN. Подберите не менее 2 вариантов возможных генотипов родителей.

№ 17.

В родильном доме перепутали 2 детей – Х с группой крови А и Y с группой крови В. Одни родители имеют группы крови 0 и АВ, другие – группы крови 0 и В. Определить принадлежность детей.

№ 18.

В родильном доме перепутали 2 детей – Х с группой крови А и Y с группой крови 0. Одни родители имеют группы крови 0 и А, другие – группы крови А и АВ. Определить принадлежность детей.

№ 19.

В родильном доме в одну ночь родилось 4 младенцев, имевших 0, А, В и АВ группы крови. Группы крови четырех родительских пар были: 1 пара – 0 и 0, 2 пара – 0 и АВ, 3 пара – А и В, 4 пара – В и В. Определить принадлежность детей.

№ 20.

В роддоме перепутали 2 детей – Х с 0(-) группой крови и Y с АВ(+) группой крови. Одна пара родителей имела группы крови 0(+) и А(+), другая пара – А(+) и АВ(-). Определить принадлежность детей.

№ 21.

В роддоме у троих женщин в один день родились сыновья с группами крови 0 M, B N, A MN. Группы крови родителей: A MN и AB N; B N и A N; A M и A MN. Определите принадлежность детей.

№ 22.

Родители имеют следующие группы крови:

	Мать	Отец
1 пара	A MN Rh+	0 M Rh+
2 пара	B N Rh-	B MN Rh+
3 пара	A M Rh+	B MN Rh-

Дети имеют следующие группы крови: 1 – AB M Rh-; 2 – B N Rh-; 3 – A MN Rh+. Установить принадлежность детей.

№ 23.

Женщина с группой крови B родила ребенка с группой крови 0. Какую группу крови не может иметь отец ребенка?

№ 24.

Женщина с группой крови AB родила детей с A и B группами крови. Какую группу крови может иметь отец детей?

№ 25.

У матери группа крови MN, у ребенка - N. Какую группу крови может иметь отец?

№ 26.

Можно ли исключить отцовство, если мать имеет группу крови A, ребенок – группу крови B, а предполагаемые отцы – 0 и AB группы крови?

№ 27.

Можно ли исключить отцовство, если мать имеет группы крови 0 MN, предполагаемый отец AB N, дети: 0 M, A M, 0 MN?

№ 28.

У женщины с 0(+)^N группой крови родился ребенок со A(-)^N группой крови. Установите отцовство из возможных вариантов:

- А) A(+)^M
- Б) AB(-)^{MN}

№ 29.

В каких случаях можно отрицать родство матери и ребенка?

№	1	2	3	4	5	6
Мать	A	AB	N	MN	M	Rh+
Ребенок	0	A	M	N	MN	Rh-

№ 30.

По системе групп крови Лютеран известны гены Lu^a и Lu^b . Lu^a доминирует над Lu^b . Лица, несущие Lu^a , являются лютеран-положительными. В семье мать была гомозиготна по гену Lu^a , а отец – гетерозиготен по этому гену. Определить возможные группы крови у детей.

№ 31.

По системе групп крови Даффи известны гены Fy^a и Fy^b . Fy^a доминирует над Fy^b . Лица, несущие Fy^a , являются даффи-положительными. Даффи-отрицательная женщина с группой крови В, отец которой имел группу крови АВ, вышла замуж за даффи-положительного мужчину с группой крови АВ. Какова вероятность того, что ребенок будет иметь такие же группы крови, как у отца?

№ 32.

По системе групп крови Диего известны гены Di^a и Di^b . Di^a доминирует над Di^b . Лица, несущие Di^a , являются диего-положительными. Диего-отрицательная женщина имеет двоих детей: генотип первого ребенка Di^aDi^b , генотип второго ребенка Di^bDi^b . Установить генотип отца. Какова вероятность рождения в этой семье диего-положительного ребенка?

№ 33.

В роддоме женщина утверждала, что ребенок, которого ей принесли, не ее сын (Х). Кроме этого младенца, в тот момент в роддоме находился еще один ребенок (У). Группы крови этой женщины 0 MN, вкуса ФТК она не различала. Ребенок Х имел группы крови А N, различал вкус ФТК, ребенок У имел группы крови 0 M, вкуса ФТК не различал. Муж этой женщины умер, но у нее есть еще 3 детей: 1 – группы крови А M, различал вкус ФТК; 2 – группы крови В N, различал вкус ФТК; 3 – группы крови А MN, не различал вкус ФТК. Можно ли определить, который из 2 новорожденных является сыном этой женщины? Гены системы АВ0 расположены в 9 хромосоме, гены чувствительности к ФТК – в 7 хромосоме. Неспособность различать вкус ФТК – рецессивный признак.

№ 34.

В семье у кареглазых родителей 4 детей – 2 голубоглазых с 0 и АВ группами крови и 2 кареглазых с А и В группами крови. Определить вероятность рождения следующего ребенка кареглазого с группой крови 0. Гены системы АВ0 расположены в 9 хромосоме, гены цвета глаз – в 15 хромосоме. Ген карега цвета глаз доминирует над геном голубого цвета глаз.

№ 35.

Женщина с группой крови В не способна различать вкус фенилтиокарбамида (ФТК). Она имеет троих детей: первый - с группой крови А различает вкус ФТК, второй – с группой крови В различает вкус ФТК, третий – с группой крови АВ не способен различать вкус ФТК. Каковы генотипы матери и отца? Гены системы АВ0 расположены в 9 хромосоме, гены чувствительности к ФТК – в 7 хромосоме. Неспособность различать вкус ФТК – рецессивный признак.

№ 36.

У человека синдром дефекта ногтей и коленной чашечки определяет доминантный ген, находящийся в 9 хромосоме. Частота кроссинговера между этим геном и геном, определяющим группы крови по системе АВ0, составляет 10 %. Гетерозиготная женщина с группой крови А имеет дефект ногтей и коленной чашечки. Она выходит замуж за здорового мужчину с группой крови АВ. Определить вероятность рождения здоровых детей с группой крови В.

№ 37.

Здоровый мужчина с группой крови АВ женился на здоровой женщине с группой крови 0, отец которой был гемофиликом. Каких детей можно ждать от этого брака? Гены системы АВ0 расположены в 9 хромосоме, ген гемофилии – в X-хромосоме. Гемофилия – рецессивный признак.

№ 38.

У родителей с А(+) и А(-) группами крови родился сын-гемофилик с 0(-) группой крови. Оба родителя не страдают гемофилией. Определить вероятность рождения второго здорового ребенка и его возможные группы крови. Гены системы АВ0 расположены в 9 хромосоме, гены системы Резус – в 1 хромосоме, ген гемофилии – в X-хромосоме. Гемофилия – рецессивный признак.

№ 39.

Кареглазая женщина с нормальным зрением и группой крови 0, отец которой имел голубые глаза, группу крови А и страдал дальтонизмом, выходит замуж за голубоглазого мужчину с нормальным зрением и группой крови АВ. Каких детей можно ожидать от этого брака? Гены системы АВ0 расположены в 9 хромосоме, гены цвета глаз – в 15 хромосоме, ген дальтонизма – в X-хромосоме. Ген карего цвета глаз доминирует над геном голубого цвета глаз. Дальтонизм - рецессивный признак.

№ 40.

По системе групп крови Лютеран известны гены Lu^a и Lu^b . Lu^a доминирует над Lu^b . Лица, несущие Lu^a , являются лютеран-положительными. Система Лютеран связана с феноменом выделительства групповых субстанций АВ0. Способность трансформировать групповые антигены в секреты контролируется генами Se и se . Люди, имеющие генотипы $SeSe$ и $Sese$ являются выделителями, а генотип $sese$ – невыделителями. Оба локуса находятся в 19 хромосоме, частота кроссинговера между ними составляет 9 %. Женщина, гетерозиготная по обоим признакам, мать которой была лютеран-отрицательной, а отец невыделителем, выходит замуж за лютеран-отрицательного мужчину, являющегося невыделителем. Определить процентное соотношение вероятных генотипов детей в этой семье.

№ 41.

При обследовании населения одного из городов России обнаружено людей с группой крови М 11163, MN – 15267, N – 5134. Определить частоты генов L^M и L^N среди обследованного населения.

№ 42.

Частоты гена L^M среди различных групп населения США составляет: среди белого населения 54 %, среди негров 53,2 %, среди индейцев 77,6 %. Определить генетическую структуру популяций по генам L^M и L^N .

№ 43.

Система групп крови Кидд определяется генами Jk^a и Jk^b . Jk^a доминирует над Jk^b . Люди с генотипом Jk^a являются Кидд – положительными. Частота гена Jk^a среди поляков составляет 0,458. Частота Кидд – положительных людей

среди негров 80 %. Определить генетическую структуру популяций поляков и негров.

№ 44.

Частота генов групп крови по системе АВ0 в популяциях следующая:

Население	Частоты генов		
	I ^A	I ^B	i ⁰
Русские	0,249	0,189	0,562
Буряты	0,165	0,277	0,588
Англичане	0,251	0,05	0,699

Определить соотношение людей с 0, А, В и АВ группами крови в трех популяциях.

№ 45.

При определении групп крови в трех популяциях были получены следующие результаты.

1. В популяции белого населения США частоты групп крови составляли: М – 29,16 %, N – 21,26 %, MN – 49,58 %.

2. В популяции эскимосов Восточной Гренландии частоты групп крови составляли: М – 83,48 %, N – 0,88 %, MN – 15,64 %.

3. В популяции коренного населения Австралии частоты групп крови составляли: М – 3,0 %, N – 67,4 %, MN – 29,6 %.

Определить частоты генов L^M и L^N в каждой популяции.

№ 46.

Группы крови М, N и MN определяются генотипами L^ML^M, L^ML^N и L^NL^N, соответственно. В сводке К.Штерна (1965) приведены следующие частоты L^M (%) среди различных групп населения: Белове население США – 54, афроамериканцы – 53,2, индейцы США – 77,6, эскимосы Восточной Гренландии – 91,3, айны – 43, австралийские аборигены – 17,8. Определить генетическую структуру данных популяций.

№ 47.

В таблице представлены результаты обследования различных популяций человека по частоте групп крови М, N и MN.

Популяции	Число обладателей группы крови			
	М	MN	N	Всего
Эскимосы	475	89	5	569
Русские	195	215	79	489
Японцы	356	519	225	1100
Египтяне	140	245	117	502
Папуасы	14	48	138	200

Рассчитать частоты генов и генотипов для каждой популяции.

№ 48.

По системе групп крови Диего известны гены Di^a и Di^b. Di^a доминирует над Di^b. Лица, несущие Di^a, являются диего-положительными. Частота диего-положительных лиц среди южно-американских индейцев составляет 36 %, среди японцев – 10 %. Определить частоты генов Di^a и Di^b в этих популяциях.

№ 49.

По системе групп крови Лютеран известны гены Lu^a и Lu^b . Lu^a доминирует над Lu^b . Лица, несущие Lu^a , являются лютеран-положительными. Среди англичан лютеран-положительные люди составляют 8 %, а среди поляков – 11,5 %. Определить частоты генов Lu^a и Lu^b в этих популяциях.

№ 50.

По системе групп крови Даффи известны гены Fy^a и Fy^b . Fy^a доминирует над Fy^b . Лица, несущие Fy^a , являются даффи-положительными. Даффи-положительные лица встречаются среди русских с частотой 74,53 %, среди итальянцев – 66,46 %, среди поляков – 69,9 %. Рассчитать частоты генов и генотипов для каждой популяции.

РЕКОМЕНДУЕМАЯ ЛИТЕРАТУРА

1. Глазер В.М., Ким А.И., Орлова Н.Н., Удина И.Г., Алтухов Ю.П. Задачи по современной генетике. – М.: КДУ. 2005.
2. Групповые системы крови человека и гемотрансфузионные осложнения / под ред. М.А. Умновой. - М.: Медицина. 1989.
3. Инге-Вечтомов С.Г. Генетика с основами селекции. - СПб.: Изд-во Н-Л. 2010.
4. Клаг У., Каммингс М. Основы генетики. - М.: Техносфера. 2007.
5. Максимов Г.В., Степанов В.И., Василенко В.Н. Сборник задач по генетике. – М.: Вузовская книга. 2007.
6. Минеева Н.В. Группы крови человека. Основы иммуногематологии. – СПб. 2004.
7. Сидельникова В.М., Антонов А.Г. Гемолитическая болезнь новорожденных. – М.: Триада Х. 2004.
8. Фогель Ф., Мотульски А. Генетика человека. – М.: Мир. 1989.
9. Daniels G. Human blood groups. 2 ed. – Oxford: Blackwell Science. 2002.
10. Dean L. Blood groups and red cell antigens. – Bethesda: National Center for Biotechnology Information (NCBI). 2005.
11. Greer J.P., Foerster J., Rodgers J.M., Paraskevas F., Glader B., Arber D.A., Means R.T. Wintrobe`s Clinical Hematology. 12 ed. – Philadelphia: Wolters Kluwer. 2009.
12. Reid M., Lomas-Francis C. The blood group antigen factsbook. 2 ed. - New York: Elsevier Academic Press. 2004.